

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 98

L'OSTÉOPÉTROSE

OU

MALADIE DES OS MARMORÉENS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 6 Décembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN DUPONT

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE ET DE MICROBIOLOGIE

NÉ LE 25 SEPTEMBRE 1905 A ANNECY

LYON

IMPRIMERIE M. AUDIN ET CIE

1930

L'OSTÉOPÉTROSE
ou
MALADIE DES OS MARMORÉENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 98

L'OSTÉOPÉTROSE

OU

MALADIE DES OS MARMORÉENS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 6 Décembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN DUPONT

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE ET DE MICROBIOLOGIE

NÉ LE 25 SEPTEMBRE 1905 A ANNECY

LYON

IMPRIMERIE M. AUDIN ET CIE

1930



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYEN HONORAIRE.....	MM. L. HUGOUNENQ
DOYEN.....	J. LÉPINE
ASSESSSEUR.....	ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE (G.).
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie.....		BRETIN.
Histologie.....		GUIART.
Physiologie.....		LATARJET.
Pathologie interne.....		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique.....		FROMENT.
Chirurgie opératoire.....		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....		FAVRE.
Médecine légale.....		PATEL.
Hygiène.....		ARLOING (F.).
Thérapeutique.....		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie.....		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		SAVY.
		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de Gynécologie.....	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. THÉVENOT (Léon).
Puériculture et Hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale.....	TAVERNIER.
Applications du radium.....	NOGIER
Stomatologie.....	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	NOEL.	ROCHET (Ph.).	CIBERT.
ROCHAIX.	DUMAS.	WERTHEIMER.	EPARVIER.
RHENTER.	DUFOURT.	GATÉ.	GUILLEMINET.
MAZEL.	DEVIC.	BERNHEIM.	MORENAS.
SANTY.	GABRIELLE.	DECHAUME.	ROCHE.
CHALIER (André).	MANCEAU.	POLLOSSON.	REBATTU, ch.
CHALIER (Joseph).	MARTIN (Joseph).	CHAMBON.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. POLICARD, Président ; NOËL, Assesseur ;

MM. DUFOURT et BERNHEIM, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie cette thèse,
Faible témoignage d'affection et de
reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Il a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous guider de ses conseils pour la rédaction de ce travail.

Il nous fait aujourd'hui l'honneur de présider notre thèse.

Nous lui adressons l'hommage de notre très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PÉHU

Médecin des Hôpitaux

Au cours de ce travail, nous n'avons cessé de trouver en lui un Maître toujours prêt à nous prodiguer ses bienveillants conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOURT

Médecin des Hôpitaux

Pendant le semestre que nous avons passé dans son service, nous avons largement profité de son enseignement.

Nous l'assurons ici de notre attachement respectueux.

AU DOCTEUR JEAN BOUCOMONT

Interne des Hôpitaux de Lyon

Son concours nous a été très précieux
dans la rédaction de la partie anatomo-
pathologique de cette thèse.

Nous lui présentons ici notre bien
vive reconnaissance.

A MES JUGES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CHAPITRE I

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

I

L'affection que nous nous proposons d'étudier dans ce travail est une maladie rare, mais intéressante par les problèmes qu'elle soulève.

Etudiée pour la première fois en 1904 par un médecin allemand, Albers-Schönberg, elle reçut le nom de « Maladie des os marmoréens » ; l'auteur avait été frappé, en effet, par l'aspect uniformément blanc des clichés radiographiques du squelette de son malade. Nous verrons bientôt combien ce terme d'os de marbre est peu approprié pour définir une affection caractérisée en partie par une grande fragilité osseuse. Si l'appellation est exacte d'un point de vue extérieur, en ce qui concerne l'aspect macroscopique de l'os, elle ne l'est pas quant à la résistance, car ces os « marmoréens » sont, au contraire, très fragiles.

Toujours à cause de son aspect radiographique si particulier, elle fut ensuite appelée *Morbus eburneus*, maladie des os d'ivoire, les images négatives

montrant en effet un squelette d'un blanc plus intense et plus régulier que normalement.

Mais ces dénominations ne définissant que l'aspect radiologique de l'affection, on chercha des termes plus généraux, englobant les principaux caractères de cette maladie: ostéosclérose congénitale, ostéosclérose diffuse, ostéosclérose avec anémie, osteosclerosis fragilis generalisata, ostéosclérose avec leucémie, ou plus simplement maladie d'Albers-Schönberg, tels sont les noms employés par les divers auteurs jusqu'au moment où un médecin américain, Rolla G. Karshner, de Los Angeles, lui donne, en 1926, le nom d'*ostéopétrose* (osteopetrosis). C'est ce dernier terme que nous avons adopté, celui d'ostéosclérose étant trop général et désignant plusieurs affections n'ayant, avec celle que nous décrivons, que bien peu de rapports. Sans suggérer comme celui « d'os de marbre », l'idée de dureté et de résistance, le terme d'ostéopétrose, « os de pierre », permet de décrire en un seul mot l'aspect essentiel, fondamental, de cette maladie, qui est une véritable pétrification osseuse.

L'ostéopétrose, en effet, est une maladie, parfois héréditaire, qui se caractérise par un *épaississement considérable de la compacte des os*, laquelle devient d'une densité extraordinaire, et envahit peu à peu la spongieuse et le canal médullaire, au point de le faire parfois disparaître entièrement.

Ces altérations, visibles à la radiographie, siègent surtout sur les épiphyses des os longs, où elles se traduisent par l'*augmentation considérable de la*

blancheur normale, la diminution ou même l'effacement du canal médullaire, en un mot la disparition complète de toute structure médullaire, et parfois même par une altération de la forme de l'os. Signalons en outre la présence dans les régions juxta-épiphysaires, de *rubans ou bandes à direction curviligne*, ondulés, notés par plusieurs auteurs.

On trouve des changements analogues sur certains os plats : bassin, sternum, côtes, sur les petits os des mains et des pieds et, au crâne, sur l'apophyse clinoïde postérieure, les maxillaires et les dents. Il faut noter aussi l'oblitération du trou optique, amenant des complications oculaires.

En résumé, le caractère essentiel de la maladie, c'est l'*accroissement de l'épaisseur et de la densité osseuses*. Macroscopiquement, en effet, ces os ont un aspect ivoirin, rendant leur coupe extrêmement difficile, souvent impossible.

Mais, contrairement à ce qui semble logique à première vue, cette dureté osseuse s'accompagne d'une *grande fragilité*. Ces os de pierre se fracturent avec une facilité incroyable, au point que la plupart de nos malades viennent consulter le médecin pour une fracture survenue, non pas spontanément, mais après un traumatisme minime. La radiographie pratiquée à cette occasion montre, outre l'aspect marmoréen de l'os, la trace de la fracture récente, et même parfois d'anciennes fractures guéries, dont le malade ne s'était pas aperçu, par suite de leur indolence remarquable.

La fragilité de ces os est un phénomène surpre-

nant, mais nous tâcherons plus loin d'en comprendre le mécanisme.

Signalons maintenant d'autres caractères importants, quoique secondaires: nous avons déjà noté les imperfections de la denture et les troubles oculaires amenés par le rétrécissement du trou optique. Mais *la complication la plus importante est l'anémie*, provoquée par la diminution de la moelle osseuse envahie par la partie compacte. Cette anémie est quelquefois très grave et mortelle; elle s'accompagne d'une diminution du nombre des hématies, avec réaction médullaire et hypertrophie compensatrice de la rate et du foie.

Tels sont les caractères principaux de l'ostéopétrose, aux points de vue clinique, radiologique et macroscopique. Nous n'entrerons pas ici dans la description histologique de cette maladie, qui sera étudiée plus loin.

Disons pour terminer ce paragraphe qu'il semble s'agir d'une perturbation du métabolisme calcique, sans doute sous la dépendance d'une lésion parathyroïdienne. Augmentation du calcium sanguin et hyperplasie des parathyroïdes ont été en effet signalées.

Quant à l'étiologie, elle est encore obscure. La tuberculose doit être éliminée. La syphilis est certaine dans un cas, mais n'a pu être retrouvée dans les autres. Souvent héréditaire et familiale, l'ostéopétrose se rencontre avec une plus grande fréquence chez l'enfant: 19 cas entre 1 jour et 15 ans, et seulement 11 cas au-dessus de 18 ans. Il est pro-

bable que l'affection des adultes était restée latente pendant l'enfance, car notre maladie semble congénitale, souvent même héréditaire et familiale.

Dans les chapitres suivants, après avoir retracé l'historique de l'affection et reproduit notre observation personnelle, nous exposerons dans un chapitre spécial son allure clinique et son évolution, puis nous décrirons ses aspects radiographiques et exposerons les éléments de son diagnostic positif et différentiel. Après avoir décrit l'anatomie pathologique macroscopique et l'histologie, nous essaierons de comprendre les mécanismes pathogéniques et la nature même de la maladie.

II

HISTORIQUE

C'est le 9 février 1904 qu'un médecin allemand, Albers-Schönberg, présentait à la Société Médicale de Hambourg le premier cas d'os marmoréens. Il s'agissait d'un jeune homme de 26 ans, qui l'avait consulté pour une fracture des deux fémurs dans le voisinage des petits trochanters, fractures survenues à la suite d'un traumatisme insignifiant. On constata, à la radiographie, la formation de cals d'une épaisseur considérable et une anomalie de la structure osseuse. Cette anomalie, que nous allons retrouver chez tous les malades, consiste en un effacement presque complet de la cavité médul-

laire. Le même aspect est retrouvé sur presque tout le squelette. Aucune complication ne fut notée à ce moment, ni anémie, ni troubles visuels ou dentaires, ni altération de l'état général. La syphilis héréditaire ou acquise fut éliminée. Le malade fut revu trois ans plus tard, Albers-Schönberg ne constata aucun changement, et publia son cas dans les *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen* en 1907, en décrivant minutieusement les altérations osseuses radiographiques de cette curieuse affection que l'on s'accordait à trouver entièrement nouvelle.

Ce malade ayant été examiné ultérieurement par Albers-Schönberg, puis par Reiche, on constata bientôt l'apparition d'une anémie considérable, avec abaissement du taux de l'hémoglobine à 30%, une diminution des hématies, une perturbation de la formule leucocytaire. Suivi de près par Reiche à partir de 1915, le malade commença à voir son état général s'aggraver notablement, cependant que l'on constatait une syphilis certaine chez ses parents et un Wassermann positif dans son propre sérum. Il continuait à présenter des fractures pour des causes minimes et son anémie s'accentuait à chaque examen, le taux de l'hémoglobine s'abaissant à 20%; on note aussi un épaissement des parois artérielles, par dépôts calcaires, une augmentation du foie et de la rate, la présence d'une hypertrophie ganglionnaire, ainsi qu'une carie dentaire accusée. En 1924 survient une nécrose de la mâchoire inférieure avec élimination de séquestres. Le malade s'affaiblit de jour en jour, le taux de l'hémoglobine

s'abaisse à 10% ; à ce moment, on compte 18 fractures. Enfin en 1927, le malade meurt dans l'hyperthermie, au cours d'une affection érysypélateuse à la suite d'une écorchure. Tel est le cas présenté en 1904 et publié en 1907 par Albers-Schönberg. Mais il importe de noter que ce même cas a été publié en 1915 par Reiche, en 1923 par Lorey et Reye, en 1929 enfin, de nouveau par Reiche.

*
* * *

L'attention du monde savant se trouvant ainsi attirée sur cette nouvelle maladie, des publications vont en être faites les années suivantes, surtout en Allemagne, en Suisse et aux Etats-Unis.

Dès 1907, Assmann, en Allemagne, signalait le cas d'un enfant mort avec hydramnios de la mère, chez lequel un examen anatomique montra les altérations osseuses essentielles de notre maladie, ainsi qu'une hyperplasie des organes hématopoïétiques.

La même année, un autre auteur allemand, M. B. Schmidt, observait, à l'autopsie d'un nouveau-né mort à 30 heures sans aucun signe clinique, des altérations osseuses analogues avec une hypophyse nettement augmentée de volume.

En 1912, Goodall, dans le *Journal de Médecine d'Edimbourg*, signale le cas d'un enfant de dix semaines, mort avec un syndrome anémique, avec gros foie et grosse rate, dont les os présentent à l'autopsie une densité accrue et un rétrécissement du canal médullaire.

Deux ans plus tard, Sick publie, de nouveau en Allemagne, trois nouveaux cas, familiaux ceux-là, concernant un garçon de 3 ans et demi, sa sœur âgée de 2 ans et demi et la cousine de leur mère, âgée de 15 ans. De son côté, en 1920, Lorey, seul, puis en 1923, Lorey et Reye, reprenant la description de ces trois malades, y ajoutent celle de leur frère mort à 3 ans et demi dans un syndrome d'anémie avec atrophie optique et nécrose de mâchoires. En même temps, ils complètent l'observation, relatant la mort du frère aîné et de la sœur, également par anémie et nécrose des mâchoires, tous deux à l'âge de 7 ans, alors que la cousine de leur mère mourait à 15 ans dans un syndrome analogue.

Ces trois auteurs donnaient la première description du caractère héréditaire et familial de l'ostéopétrose.

En 1921, c'est en Suède que MM. Laurell et Wallgren rencontrent un nouveau cas chez un garçon de 12 ans, avec fractures, aspect radiographique caractéristique, hydrocéphalie, nystagmus, baisse de la vision, légère anémie, rate et glandes lymphatiques palpables, mauvais développement général, denture altérée. Une recherche du taux du calcium dans le sang le montre normal.

La même année, un médecin allemand, Schulze, signale le cas d'un garçon de 11 ans, chez qui il observe le syndrome osseux typique, avec, en outre, des dépôts calcaires sur les ligaments, les tissus périarticulaires et les vaisseaux. L'anémie est grave, le foie palpable. Il faut noter une augmentation de

la calcémie, le taux du calcium étant doublé. L'enfant meurt de lésion cardiaque.

L'année suivante, Davis signale dans les *Archives of Surgery*, une ostéosclérose avec fractures multiples et des ganglions palpables chez un garçon de 11 ans, avec état général conservé. De son côté, Ghormley observe, sur les radiographies d'un garçon de 8 ans, un accroissement typique de la corticale osseuse. L'enfant est par ailleurs en bonne santé, mais le taux de son hémoglobine est abaissé à 70%. A noter que ses six frères et sœurs sont morts en bas âge. Un examen systématique pratiqué sur son père a montré des os marmoréens typiques, bien que cet homme n'ait jamais eu aucun trouble du côté de son squelette, ni aucune anémie.

En 1923, l'auteur américain Alexander, observant de multiples fractures chez une femme de 43 ans, découvre des os denses et sans structure ainsi qu'une anémie moyenne.

L'année suivante, c'est en Suisse que MM. Clairmont et Schinz observent eux aussi de nombreuses fractures chez une femme de 35 ans, rachitique dans son enfance, et chez qui la radiographie montre l'aspect de l'ostéopétrose. Pas d'anémie chez cette malade, mais allure chétive, mauvaise denture. Un examen histologique, pratiqué sur un fragment osseux prélevé au cours d'une intervention chirurgicale, montre un accroissement considérable de la corticale aux dépens de la médullaire.

Toujours en Suisse et la même année, Gertrude

Nadolny publie le cas d'un garçon de 4 mois ayant présenté, au cours d'un examen radiographique pratiqué à l'occasion d'une fracture, un effacement de la médullaire osseuse. En outre, pâleur, mauvais développement physique. L'examen du sang montre un taux de l'hémoglobine abaissé à 48% et 62.000 globules blancs. Le foie et la rate sont hypertrophiés. L'enfant meurt de broncho-pneumonie. Les résultats anatomo-pathologiques sont typiques.

Deux médecins allemands, MM. Kræus et Walter, ont l'occasion en 1925 de soigner un enfant de 3 ans, du sexe féminin, présentant un mauvais état général, de la pâleur, de la cécité, une grosse rate. L'autopsie montre également l'effacement de la cavité médullaire des os. A signaler que cet enfant avait eu une fracture du fémur droit trois jours après sa naissance.

La même année, H. Bernhardt rapporte à la *Société pour la Médecine interne et pour la Thérapeutique infantile*, à Berlin, un nouveau cas d'os marmoréens, qu'il publie en détail l'année suivante: il s'agit d'un jeune homme de 26 ans présentant une fracture après un traumatisme léger, et une densité osseuse accrue, avec déformation des os des membres, suppuration des maxillaires, mauvaises dents, aspect chétif, pâleur, anémie avec 2.000.000 de globules rouges et taux de l'hémoglobine à 36%.

En 1926, Rolla G. Karshner, de Los Angeles, publie un important mémoire très documenté et pourvu d'une riche bibliographie. Il relate 4 nou-

veaux cas d'ostéopétrose. Le premier concerne une petite fille de 11 mois et demi, hypotrophique, chez qui on porte le diagnostic de rachitisme et de tétanie, jusqu'au moment où l'examen radiographique révèle l'existence d'une ostéopétrose généralisée. L'enfant présentait en outre de l'atrophie optique, une anémie avec grosse rate, et mourut dans un syndrome de broncho-pneumonie. Le deuxième cas se rapporte à une fillette de 19 mois, également mal développée, pâle, sans dents, chez qui les radiographies décèlent une ostéopétrose généralisée. Dix semaines plus tard, l'enfant est revue, un peu améliorée, mais toujours en retard sur son âge. Quelques mois après, légère amélioration de l'état général. Les parents ayant refusé l'hospitalisation, aucun examen du sang ne peut être pratiqué. Le troisième cas est celui d'un garçon de 3 ans et demi, qui ne peut se tenir debout ni parler, chez qui l'examen aux Rayons X révèle une ostéopétrose. L'anémie est assez nette, l'hémoglobine à 30%, les globules rouges au nombre de 3 millions. Enfin, le dernier cas de l'auteur américain concerne une fille de 11 ans, avec fracture du fémur consécutive à une chute. Là aussi, aspect caractéristique et radiographies très nettes. Hémoglobine à 70 %.

En 1927, Cohn et Salinger, en Allemagne, ajoutent trois nouveaux cas concernant une jeune fille de 18 ans, son frère et sa sœur, ainsi qu'un quatrième cas observé chez un homme de 48 ans.

L'année suivante, un médecin suisse, M. Lauter-

burg, publie l'histoire d'un homme de 33 ans ayant eu trois fractures du fémur gauche, présentant aux Rayons X une ostéosclérose typique intéressant les os du membre inférieur, le bassin, les côtes, ainsi que des déformations en massue des os longs et un épaissement de l'apophyse clinoïde postérieure. L'atrophie optique est nette surtout à gauche. Un examen radiographique pratiqué chez son frère révèle l'existence d'altérations marmoréennes typiques.

Enfin, le 7 mai 1929, MM. Péhu, Policard et Dufourt présentent à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon* le premier cas d'ostéopétrose observé en France, sur un garçon de 8 ans, offrant une histoire absolument typique de la maladie. Nous relaterons plus loin le récit détaillé de cet enfant, ainsi que les constatations anatomo-pathologiques faites après sa mort. Mais nous insisterons dès maintenant sur ce fait que l'on trouva une hyperplasie notable des parathyroïdes, ce qui, croyons-nous, n'a jamais été observé encore. Cette notion est précieuse quant à la pathogénie de l'ostéopétrose et ouvre un horizon nouveau sur les mécanismes de la maladie et sur sa réalité même.

Tout dernièrement, MM. Parsons et Wilkinson, de Birmingham, ont rapporté un nouveau cas de maladie d'Albers-Schönberg qu'ils n'ont pas encore publié, mais qu'ils ont bien voulu nous communiquer très obligeamment.

Il s'agit d'une petite fille hospitalisée à l'âge de quatre mois pour cécité; elle présente à ce moment

un ptosis bilatéral, des mouvements circulaires des yeux, une atrophie optique et des altérations du fond d'œil. On constate en outre une grosse rate et une anémie marquée, un réseau veineux très distendu sur les régions frontales et occipitales; la grande fontanelle est très saillante; exophtalmie bilatérale. Il y a hypertrophie très nette du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques. L'examen du sang montre 3.290.000 hématies, 50.000 leucocytes, et un taux de l'hémoglobine à 65 %. Présence de normoblastes, de mégalo blastes, de myéloblastes et de myélocytes. En outre, lipémie prononcée. Cholestérol: 137 milligrammes, calcium 8,64 milligrammes et phosphore 1,77 milligramme pour cent dans le sang.

Les radiographies révèlent la présence de fractures des deux fémurs, et d'altérations marmoréennes typiques généralisées à tout le squelette, oblitération de la spongieuse et des espaces médullaires par la compacte. Tous les os sont atteints par le processus, y compris le crâne, et l'apophyse clinéoïde postérieure. Il n'y a pas de déformations osseuses.

L'enfant meurt à treize mois. L'examen anatomique confirme la radiographie: nulle part on ne trouve de moelle osseuse. Il faut signaler en outre qu'il y a des zones de tissu ostéoïde aux extrémités des os longs.

Tels sont les différents cas d'ostéopétrose actuellement connus.

CHAPITRE II

NOTRE OBSERVATION PERSONNELLE

M... Pierre a été soumis par sa mère, pour la première fois à l'âge de 27 mois, à l'examen du docteur Dufourt. C'était le 14 juin 1923. La mère avait eu, avant cet enfant, une fausse-couche. L'enfant était né à terme et l'accouchement avait été normal. La première année s'était bien passée. Mais, dans le cours de la seconde année, les parents avaient remarqué que leur enfant était pâle et avait du retard dans l'établissement de la marche. A l'examen, on constatait, outre une pâleur évidente, une déformation du crâne qui paraissait augmenté de volume et d'aspect un peu natiforme. L'abdomen était proéminent. La rate hypertrophiée débordait de près de trois travers de doigt; le foie également. Un examen du sang donna les résultats suivants:

Hémoglobine	70%
Globules rouges	3.472.000
Globules blancs (non comptés ne paraissant pas augmentés).	
Polynucléaires.....	41%
Grands mononucléaires	3%
Mononucléaires	31%
Lymphocytes	20%
Eosinophiles	2%
Myélocytes	3%
Globules rouges à noyau 15% leucocytes.	

En présence de ce syndrome d'anémie splénique, avec nombreux globules rouges à noyau, grosse rate et gros foie, on

pensa à une hérédosyphilis possible, en faveur de laquelle plaidait encore la fausse-couche maternelle antérieure, et on institua un traitement par le sulfarsénol et le néosalvarsan qui fut continué par séries régulières de quinze injections d'abord quatre fois par an, puis trois fois et enfin deux fois par an depuis 1923 jusqu'à 1928.

Le squelette ne fut pas examiné avec attention. Toutefois, il n'y avait pas de déformations apparentes au début, sauf l'aspect un peu spécial du crâne.

L'enfant fut revu le 25 août 1924, toujours pâle, possédant le même gros foie et la même grosse rate. Il pesait 11 kilogrammes (3 ans et 3 mois), avait une taille normale, marchait bien. Par contre, le crâne était volumineux, les bosses frontales assez saillantes, l'aspect natiforme moins sensible; le thorax était un peu enfoncé en dedans à la région médio-sternale. On notait un nystagmus horizontal.

Le 21 octobre 1925, l'enfant pesait 13 kilogrammes; on était frappé par la saillie des globes oculaires. Le nystagmus continuait. L'enfant était toujours pâle. L'examen du sang révélait à peu près la même formule. Le foie et la rate n'avaient pas diminué. La mère signalait que l'enfant était sans appétit. Divers médicaments hémopoïétiques furent conseillés sans effet.

Le 13 juillet 1926, l'enfant pesait 16 kg. 300. Il avait une taille normale, marchait très bien, ne souffrait pas. Les yeux étaient encore plus saillants. On notait du nystagmus continu, horizontal et vertical. Même hypertrophie du foie et de la rate qui débordait le thorax de trois travers de doigt.

Le 3 octobre 1927, l'intensité de l'exophtalmie fait soumettre l'enfant à l'examen du docteur Bussy qui signala une atrophie optique bilatérale en voie de formation et dit que la saillie des yeux tenait à la forme osseuse des orbites. Le nystagmus relevait d'une origine optique, la vision étant affaiblie.

L'enfant ne fut réexaminé que le 7 février 1929. L'état paraissait fortement modifié. Depuis la Noël, l'enfant avait pris de la fièvre à type inverse. Il avait constamment 37°8 à 38°5 le matin et 37°2 à 37°6 le soir. Sa pâleur s'était accusée et s'accompagnait de reflets verdâtres. L'exophtalmie était intense, la perte de la vue presque complète; l'enfant recon-

naissait cependant encore les objets et les personnes placés tout près de lui. La marche était difficile du fait de la diminution de la vision et de l'extrême affaiblissement physique. L'enfant, depuis six à huit mois, se disait de plus en plus las et incapable d'efforts. Il restait immobile et parfois somnolent. Le foie débordait de six travers de doigt, la rate de cinq travers. L'enfant toussotait. Au cours de l'examen, la palpation révéla des fémurs paraissant exagérément augmentés de volume. L'enfant fut alors radioscopé, et toutes ses déformations osseuses avec l'aspect marmoréen du squelette furent l'objet d'une très vive surprise.

Pour compléter l'examen, l'enfant qui paraissait avoir fort peu de temps à vivre, fut, après entente avec le docteur Péhu, hospitalisé dans son service de Debrousse, où il entra le 7 février au soir.

Il y mourut peu de jours après, le 12 février, sans avoir présenté aucun phénomène particulier. Durant ces cinq jours, il resta inerte dans son lit, répondant à peine aux questions. L'examen confirma l'intensité de l'anémie: pâleur cirreuse, souffles jugulaires, oculaires et cardiaques.

Hémoglobine	60 %
Globules rouges.....	962.000
Globules blancs.....	6.500
Polynucléaires.....	46 %
Grands mononucléaires.....	3 %
Mononucléaires normaux	8 %
Lymphocytes	19 %
Grands lymphocytes	12 %
Myélocytes	5 %
Métamyélocytes.....	5 %
Eosinophiles	2 %
Globules rouges à noyau: 11 % leucocytes	

Rien à signaler aux poumons.

Urines claires: 1 l. 500 par vingt-quatre heures:

Albumine vraie	2 gr.	10 %
Pseudo-albumine (présence).		
Albumoses et peptones (traces).		
Sucre (néant).		

Urée	7,40/100	11 gr.	par jour
Chlorures.....	1,60/100	2 gr. 40	par jour

On trouve dans le culot de nombreuses cellules rénales, des leucocytes, pas de globules rouges.

Des radiographies de tout le squelette furent prises qui permirent de porter le diagnostic d'ostéopétrose ou maladie des os de marbre.

Un examen des yeux, pratiqué par le docteur Bussey, donna le résultat suivant: exophtalmie double d'origine orbitaire. Nystagmus d'origine optique. Atrophie optique bilatérale simple, les deux papilles sont complètement blanches, les vaisseaux rétiniens petits; le contour des papilles est net. Vision très diminuée.

Signalons que quelques recherches ont été pratiquées chez la mère de cet enfant, l'ostéopétrose ayant souvent un caractère héréditaire.

Les radiographies du squelette de la mère n'ont montré aucune altération osseuse; les os sont normaux de forme et de texture.

Le Wassermann sanguin a été négatif.

L'examen oculaire n'a montré aucune particularité.

Une analyse d'urine a donné des chiffres normaux et une élimination de 0 gr. 13 de calcium par litre (taux normal).

Le seul fait digne d'être noté est le suivant: le dosage de la calcémie de la mère, exécuté par le professeur Leulier, a donné un taux très élevé de 0 gr. 25 (au lieu de 0 gr. 09 à 0 gr. 12, chiffre normal). Nous n'avons pu doser le calcium dans le sang de l'enfant.

Signalons que le père de l'enfant n'a aucune affection osseuse. L'enfant était fils unique. Il n'y a aucun cas de maladie analogue chez les collatéraux.

Autopsie. — Pratiquée le 12 février 1929. Taille, 109 centimètres (normale, 110 centimètres).

Hydrothorax bilatéral accentué, environ trois quarts de litre constitué par un liquide citrin limpide.

Graisse sous-cutanée abondante.

Poumons, cœur et vaisseaux, rien à signaler.

Rate, 250 grammes. Peu d'adhérences (Voir page 52, les

constatations macroscopiques et, page 63, les résultats de l'examen histologique de cet organe).

Foie, 970 grammes, jaune rose, sans péri-hépatite, sans dureté à la coupe (Voir pages 53 et 63).

Reins augmentés de volume (Voir les résultats de leur section page 53 et les constatations histologiques, page 63).

Les constatations faites sur la coupe des différents os sont exposées au Chapitre d'Anatomie pathologique.

De même, l'aspect radiographique du squelette est donné et commenté au chapitre V.

Analyse chimique de la substance osseuse (due à l'obligeance du professeur Leulier):

1^o Cendres (pour cent d'os desséché).

Os compact	66,1	%
Os spongieux	68,5	%

2^o Anhydride phosphorique et chaux:

Os compact:

Anhydride phosphorique	40,2	%
Chaux.	53,35	%

Os spongieux:

Anhydride phosphorique	38,9	%
Chaux.	52,7	%

Dans l'os d'un enfant normal de six ans, on trouve:

41 % d'anhydride phosphorique, 53 % de chaux.

Donc, composition normale au point de vue chimique des os du petit malade.

Analyse des calculs des reins:

Cendres.....	83	%
Anhydride phosphorique	7,7	%
Chaux..	22,4	%

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE ÉVOLUTION — PRONOSTIC

En lisant l'histoire clinique des 30 cas d'ostéopétrose, on constate que cette maladie se manifeste cliniquement avant tout par deux symptômes cardinaux, *la fragilité osseuse et l'anémie*. En outre, fréquemment, surtout chez l'enfant, surviennent des déformations osseuses, un arrêt ou du moins un retard du développement du squelette, une mauvaise denture, enfin, l'hydrocéphalie et une atrophie optique amenant parfois la cécité. Karshner décrit de plus, dans trois de ses cas, un facies caractéristique; nous en parlerons plus loin.

I. FRAGILITÉ OSSEUSE

La fragilité osseuse est l'un des symptômes les plus fréquents, sinon le plus fréquent. La plupart des malades, et en particulier les adultes, consultent pour la première fois le médecin pour une fracture survenue à la suite d'un traumatisme léger. Par exemple, le malade d'Albers-Schönberg se

fracture le fémur droit en appuyant un peu violemment sur la pédale du frein de son automobile. La malade de Clairmont et Schinz, elle aussi, se fracture le fémur droit en heurtant un tabouret. Fractures du fémur également pour des causes minimes ou même spontanées dans les cas signalés par Cohn et Salinger et dans ceux de Bernhardt et d'Alexander. Pas un adulte chez qui la maladie ne se manifeste tout d'abord par ce symptôme.

Dans l'enfance, sans occuper une place aussi prédominante, ce symptôme est néanmoins très fréquent. Souvent, d'ailleurs, c'est au cours d'un examen radiographique du squelette que l'on découvre la trace d'une ou de plusieurs fractures qui avaient passé inaperçues, car un de leurs caractères est leur indolence remarquable, ou du moins le peu d'intensité de la douleur qui les accompagne.

Leur siège est surtout et avant tout le fémur, en particulier son extrémité supérieure, puis viennent l'humérus, les os de la jambe et de l'avant-bras, plus rarement les côtes. Les fractures sont parfois multiples: 18 dans le cas d'Albers-Schönberg. Disons enfin qu'elles guérissent bien, avec formation d'un cal très important.

II. ALTÉRATIONS SANGUINES

Les altérations sanguines sont d'une telle importance dans l'ostéopétrose qu'elles occupent parfois tout le tableau clinique. Elles sont si fréquentes qu'on les a observées dans 23 cas sur 30. Six fois

le sang est absolument normal; dans un cas il n'a pas été examiné.

Il est des cas où le sang est à peu près normal. Tel est le cas de Davis où le taux de l'hémoglobine est de 86%, avec 5 millions d'hématies et 11.000 leucocytes. Tels aussi le cas de Ghormley (70%), de Cohn et Salinger (80%, 70%, 80%), ou celui de MM. Laurell et Wallgren (80%); ces différents auteurs trouvèrent un nombre normal de globules rouges et de leucocytes.

Parfois cette anémie s'accroît, le nombre des hématies diminue, s'abaissant jusqu'à 900.000 dans l'observation lyonnaise, s'accompagnant alors de réaction médullaire: apparition dans le sang de myélocytes, de métamyélocytes, de formes de transition, d'hématies nucléées, normoblastes et mégakaryoblastes. En même temps, l'on note de l'anisocytose, de la poikilocytose, de la polychromatophilie, en un mot l'image sanguine de l'anémie pernicieuse. Dans ces cas extrêmes, le taux de l'hémoglobine est abaissé considérablement (22% dans le cas de Goodall, 10% à la période terminale du malade d'Albers-Schönberg, observé à ce moment par Reiche). La valeur globulaire est le plus souvent inférieure à l'unité. Seul le malade observé par MM. Péhu, Policard et Dufourt avait une valeur globulaire égale à trois. Dans tous les autres cas, l'anémie est du type chlorotique.

Le nombre des leucocytes est quelquefois abaissé, quelquefois considérablement augmenté, jusqu'à 75.000 (Goodall).

Enfin, il est fréquent de noter une augmentation de volume des organes hématopoïétiques, foie, rate, ganglions lymphatiques, surtout chez l'enfant.

C'est chez ce dernier que, le plus fréquemment, on observe l'anémie, celle-ci revêtant une gravité plus grande, alors qu'elle est généralement moins sévère, parfois même absente chez l'adulte (Clairmont et Schinz). Presque tous les cas mortels que nous relatons doivent leur gravité à l'anémie qui les accompagnait. *C'est ce symptôme qui est le principal élément du pronostic*, beaucoup plus que la fragilité osseuse ou les autres troubles que nous allons décrire maintenant.

III. AUTRES SYMPTOMES

Les malformations osseuses ne sont pas rares dans l'ostéopétrose, amenées soit par la guérison d'une fracture dans une mauvaise position, soit par la fragilité osseuse qui se manifeste alors par de la scoliose, des malformations de la cage thoracique, un élargissement des épiphyses.

Tous les malades sont anormaux sous le rapport du développement physique, même les adultes sont petits et chétifs. Les enfants sont hypotrophiques, pâles, en retard pour marcher et pour parler. Les dents sont longtemps absentes chez les enfants, mauvaises chez les adultes. La nécrose des mâchoires n'est pas rare. Les fontanelles se soudent tardivement. L'hydrocéphalie est signalée. Il con-

vient d'ajouter qu'aucune explication plausible n'a été donnée sur elle.

Mais il faut également insister sur les troubles oculaires: le nystagmus est noté quatre fois, l'exophtalmie une fois, la paralysie oculaire une fois. Mais surtout, rétrécissement du champ visuel et cécité progressive constituent les symptômes oculaires capitaux. Cette amaurose est causée par la compression qu'exerce sur le nerf optique l'augmentation de l'épaisseur des parois de son canal.

Enfin, M. Karshner décrit un facies particulier, qu'il retrouve chez ses quatre malades: face élargie, yeux écartés, lèvres épaisses, aspect sénile, chevelure abondante.

Tels sont les principaux symptômes de l'ostéopétrose, énumérés par ordre d'importance.

* * *

EVOLUTION — PRONOSTIC

Quant à l'allure clinique générale et à l'évolution de la maladie, elle est très variable suivant les cas. On peut dire que, relativement bénigne chez l'adulte (un seul cas mortel, 5 cas latents sur un ensemble de 12 cas), elle est beaucoup plus grave chez l'enfant où la mort survient dans les deux tiers des cas (13 cas sur 19 observés entre un jour et 15 ans).

Chez l'adulte, l'ostéopétrose revêt l'allure d'une

affection torpide, peu grave, quelquefois passant tout à fait inaperçue et révélée uniquement par un examen radiographique systématique. Lorsqu'elle se manifeste cliniquement, c'est toujours par une fracture consécutive à un léger traumatisme. Quelquefois la maladie n'évolue pas, la fragilité osseuse est le seul symptôme : les fractures se reproduisent fréquemment, le système ostéomusculaire est le plus souvent grêle, mais le malade mène une vie normale. Il n'en est plus de même lorsqu'apparaît l'anémie, le tableau clinique en est modifié. La maladie évolue et se manifeste avant tout par une grave altération de l'état général. Diminution de l'appétit au travail, pâleur, suppuration et nécrose des mâchoires sont les complications qui apparaissent alors et assombrissent le pronostic de l'ostéopétrose.

Particulièrement typique à cet égard est le malade d'Albers-Schönberg, chez qui l'apparition d'une grave anémie chlorotique, avec grosse rate, réussit à le rendre impotent, ce que n'avaient pu faire les 18 fractures qu'il avait présentées. Suivi de très près par Reiche, ce dernier constata une aggravation de l'image sanguine, parallèle à l'altération de l'état général et à l'apparition des troubles (nécrose des mâchoires, suppurations), qui amenèrent la mort. Nous insistons sur ce cas qui est le seul cas mortel apparu chez un adulte.

Telle nous semble être l'allure clinique chez l'adulte, du moins d'après le nombre relativement restreint d'observations que nous en possédons.

Car, nous l'avons déjà signalé, ce sont surtout les enfants qui sont atteints d'ostéopétrose, et chez eux l'aspect et l'évolution sont quelque peu modifiés. Sans doute la fragilité osseuse reste un symptôme cardinal, mais les fractures ne s'observent plus que dans la moitié des cas (10 sur 19). Presque toujours la scène est dominée par l'anémie et par l'atteinte de l'état général. Affection assez bien tolérée chez l'adulte, elle revêt chez l'enfant une allure redoutable, une évolution rapide et presque fatale.

Grave atteinte de l'état général, pâleur cireuse, asthénie progressive, tels sont souvent les seuls signes présentés par le petit malade, avant qu'un examen radiographique, pratiqué soit à cause d'une dystrophie osseuse visible ou palpable, soit à cause d'une fracture, n'ait révélé l'existence des troubles que nous décrirons dans un chapitre suivant. Une fois même, c'est le cas de la malade de Goodall, l'ostéosclérose fut une découverte d'autopsie.

Il faut signaler toutefois les cas d'Assmann et de Schmidt, cas mortels bien que l'image sanguine fut normale. Encore le premier de ceux-ci avait-il une grosse rate, et tous deux moururent l'un à 24 heures, l'autre à 30 heures.

En somme, dans l'état actuel de la question, il est permis de dire qu'en face d'une ostéopétrose reconnue par ses signes osseux, il importe de pratiquer un examen de sang, pour mesurer la gravité du cas. Cet examen devra être renouvelé fréquem-

ment pour mesurer la progression ou la régression, et au besoin pour constater l'apparition de l'anémie. Si l'image sanguine est normale, le cas ne présente pas un pronostic immédiat très sombre. Le malade mènera une vie normale, à condition de surveiller de près sa denture, car les complications alvéolaires doivent être prévenues. Il faut, en effet, signaler la gravité souvent considérable de cette détermination sur les alvéoles susceptible d'entraîner la nécrose des maxillaires. Disons aussi que, chez l'enfant, les complications pulmonaires et broncho-pulmonaires sont maintes fois notées.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE

L'étiologie de l'ostéopétrose est encore mal déterminée. Le sexe paraît avoir une légère influence sur la maladie ; nous en relevons 18 cas dans le sexe masculin et 12 seulement dans le sexe féminin.

L'âge a une influence évidente sur l'évolution, l'ostéopétrose est d'autant plus grave qu'elle survient plus tôt, ainsi que nous l'avons montré au chapitre précédent.

On peut affirmer à coup sûr que la maladie est congénitale, se manifestant cliniquement plus ou moins tard. L'hérédité ne peut être mise en doute semble-t-il, car lorsqu'un examen systématique du squelette des ascendants fût pratiqué, il révéla des troubles radiographiques indubitables. D'ailleurs le caractère familial est incontestable et dans trois cas il est mis en évidence d'une façon très nette.

La race semble avoir une certaine influence : tous nos cas, à l'exception de deux, ont été reconnus et décrits, soit dans les pays de langue allemande, soit aux Etats-Unis. Les deux exceptions concer-

nent le malade observé en Suède par MM. Laurell et Wallgren, et celui observé à Lyon par MM. Péhu, Policard et Dufourt.

La syphilis fut incriminée par Reiche, pour le malade d'Albers-Schönberg, mais ne semble pas avoir jamais été décelée chez les autres malades ni chez leurs ascendants. La tuberculose elle aussi n'a rien à voir avec l'ostéopétrose, non plus que les infections. On peut dire que toujours l'ostéopétrose apparaît comme une maladie essentielle, idiopathique, sans qu'on puisse lui trouver aucune étiologie.

CHAPITRE V

LES ASPECTS RADIOGRAPHIQUES DE L'OSTÉOPÉTROSE

Nous en arrivons maintenant à un point extrêmement important: l'étude des aspects radiographiques dans l'ostéopétrose. C'est grâce aux Rayons X qu'elle fut décelée pour la première fois, et c'est toujours grâce à eux qu'on la reconnaît, au milieu des autres affections osseuses et des divers syndromes anémiques. Aussi bien, la plupart des auteurs accordent-ils dans leurs publications une large place à la description des radiographies, ce qui permet de se faire aujourd'hui une idée précise et bien définie de l'aspect radiologique des os marmoréens. Sur les trente cas d'ostéopétrose, vingt-sept ont été bien observés à ce point de vue, trois cas seulement concernent deux nourrissons et un nouveau-né morts avant d'avoir été examinés aux Rayons X. Chez tous les autres malades, un examen complet du squelette toujours pratiqué a donné des résultats presque constants: *l'aspect marmoréen des os*.

Il faut envisager d'abord l'étude des os longs, sur lesquels les lésions sont le plus fréquentes et le plus

typiques. Puis nous décrirons les altérations des os plats, celles des petits os (poignet et main, tarse et métatarse), enfin celles du crâne.

I. LES OS LONGS

C'est surtout le fémur qui offre les lésions marmoréennes les plus belles, à tel point qu'elles pourront nous servir comme type de description.

Avant tout, on constate sur les films une densité insolite de l'image osseuse, se traduisant par une teinte blanche plus accusée sur les négatifs ou par une teinte noire exagérée sur les positifs, ainsi que nous l'avons déjà noté dans notre introduction. Mais cet aspect n'est jamais homogène, il ne s'étend jamais à tout l'os.

Sur les diaphyses, on note habituellement un épaississement de la corticale aux dépens de la médullaire qui quelquefois disparaît, ou est à peine indiquée par une teinte grisâtre; le corps de l'os apparaît alors comme formé d'une ombre dense et homogène, avec parfois un léger flou dans la partie centrale, traduisant l'espace médullaire rétréci. La forme général de l'os est habituellement conservée, exceptionnellement l'os est courbé dans sa partie diaphysaire. Mais au niveau des épiphyses, il est fréquent de noter parfois des déformations considérables. Plusieurs auteurs ont été frappés par ce fait. M. Karshner décrit dans un de ses cas un épaississement en « crosse de golf » de la moitié

inférieure des fémurs dont la largeur est le double de celle de la partie supérieure.

Mais nous croyons que l'observation la plus typique à cet égard est celle de MM. Péhu, Policard et Dufourt. Ces auteurs ont en effet noté une déformation énorme de l'extrémité inférieure des fémurs que, d'ailleurs, la seule palpation pendant la vie révélait déjà. L'os présente à cet endroit un aspect caractéristique, dit « en massue », c'est-à-dire un épaissement considérable de sa largeur qui, près de l'articulation du genou, atteint 6 centimètres, alors qu'elle n'est que de 4 centimètres dans la partie diaphysaire au-dessus de la massue. Cet élargissement va en diminuant à mesure que l'on s'éloigne de l'épiphyse, mais ce n'est qu'à 14 centimètres au-dessus du genou que l'aspect massué disparaît. Si l'on considère la longueur de l'os, qui est de 29 centimètres, on voit que cette déformation occupe en fait presque toute la moitié inférieure, ainsi que l'on peut s'en rendre compte dans les radiographies que nous reproduisons dans ce travail (Pl. I).

L'épiphyse supérieure est parfois atteinte: col redressé, acétabulum effacé, coxa vara dans un cas. Sur nos radiographies, il faut remarquer l'énorme calcification de toute l'extrémité supérieure fémorale, où l'opacité de l'ombre étouffe toute structure, par opposition à l'extrémité inférieure, décalcifiée par endroits comme nous le signalerons plus loin.

Un fait sur lequel nous insisterons, c'est la symé-

trie parfaite des déformations osseuses, qui sont exactement identiques sur les deux fémurs.

La structure osseuse épiphysaire est habituellement altérée : la spongieuse est étouffée, les travées sont invisibles, tout est submergé par la compacte, la teinte noire est uniforme.

Chez l'enfant, les noyaux épiphysaires présentent un retard de l'ossification.

Enfin, notons que l'on retrouve souvent la trace de fractures guéries signalées par un *cal important qui présente lui aussi l'aspect marmoréen typique*.

Les tibias et les péronés offrent des altérations analogues, quoiqu'avec une fréquence et une intensité un peu moindres. Toutefois là aussi on note habituellement une déformation épiphysaire, siégeant surtout à l'extrémité supérieure du tibia ; l'épiphyse supérieure du péroné présente parfois un aspect en « baguette de tambour » (Albers-Schönberg). Là aussi, effacement de la structure, disparition fréquente du canal médullaire dans la diaphyse. Nous devons signaler en outre un aspect curieux, spécial à l'ostéopétrose, que l'on rencontre assez fréquemment sur les épiphyses des os longs, mais surtout aux extrémités supérieures tibiales et péronières. Nous voulons parler de bandes parallèles les unes au-dessous des autres, transversales, *ayant le plus souvent un aspect ondulé*. Elles paraissent formées par l'alternance de minces bandes rubannées, les unes claires, les autres foncées. Nous croyons que ces bandes ne se retrouvent pas en dehors de l'ostéopétrose, car leur aspect ruban-

né, onduleux, les distingue nettement des raies transversales observées dans d'autres ostéopathies. En ce qui concerne le cas de MM. Péhu, Policard et Dufourt, on en compte quatorze dans la moitié supérieure de chaque péroné et de chaque tibia. La largeur de chacune d'elles est d'environ 4 centimètres. Les parties claires (en négatif) correspondent à des zones très denses, les parties obscures à des zones normales (Pl. II, fig. 1).

Albers-Schönberg avait déjà noté la présence de ces bandes au niveau des extrémités proximales du tibia et du péroné. M. Karshner les observe aussi dans trois cas, mais nous croyons que nulle part elles ne sont aussi belles que dans l'observation lyonnaise. Nous reproduisons d'ailleurs les radiographies des os d'une jambe. A noter là aussi la symétrie remarquable des lésions, identiques aux deux membres inférieurs.

Ces raies se rencontrent aussi à d'autres épiphyses: elles sont visibles aux extrémités inférieures des fémurs que nous reproduisons, mais moins nettes que sur les tibias et les péronés.

Au membre supérieur, nous notons des lésions radiographiques analogues. L'humérus en particulier offre un aspect que l'on peut rapprocher de celui du fémur, à cette différence près que les déformations en massue existent à l'extrémité supérieure dans trois cas pour un cas seulement où elles intéressent les extrémités inférieures. Dans l'obser-

vation lyonnaise en particulier, la massue occupe toute la moitié supérieure des humérus (10 centimètres sur 19 centimètres de longueur totale), et présente une largeur de 3 centimètres 5 vers la métaphyse, alors que la largeur normale de l'os est de 1 centimètre 5 à 2 centimètres. Là aussi existent quelques-unes des bandes signalées plus haut, mais avec moins de netteté que sur les tibias et les péronés. Enfin, toute structure est effacée (Pl. II, fig. 2).

La diaphyse humérale est quelquefois déformée, courbée, sans structure. L'épiphyse inférieure présente une fois la déformation en massue (Bernhardt). Enfin le retard de l'ossification des noyaux épiphysaires est fréquemment noté.

Les modifications dans les images radiographiques sont également signalées sur les os de l'avant-bras. Albers-Schönberg notait l'aspect marmoréen de la tête radiale, de l'extrémité inférieure du cubitus, ainsi que l'existence de bandes transversales. Bernhardt trouve des lésions plus prononcées: os de l'avant-bras déformés, épaissis à l'extrémité supérieure, courbés à l'extrémité inférieure. M. Karshner cite un cas présentant les stries transversales. Plusieurs auteurs notent l'aspect marmoréen des diaphyses de ces deux os. Dans notre observation, ils sont par contre remarquablement indemnes.

II. LES OS COURTS

Les os du pied sont fréquemment atteints par l'ostéopétrose. Chez l'enfant, on note souvent un retard à l'ossification (présence de deux ou trois métatarsiens seulement), mais la plupart des cas offrent l'aspect marmoréen habituel: absence de structure, quelquefois épaissement et déformation des métatarsiens. Albers-Schönberg note quelques trous dans le calcaneum et le cuboïde et la présence de stries sur les os des doigts. M. Karshner signale un aspect nouveau des phalanges.

Il en est à peu près de même pour les os de la main: Retard de l'ossification (pas de points d'ossification dans le cas de Gertrude Nadolny). Habituellement, on note l'aspect marmoréen: épaissement de la corticale, effacement des espaces médullaires, aspect nouveau des phalanges.

III. LES OS PLATS

Les os du bassin offrent souvent un aspect marmoréen typique avec une densité très homogène et l'absence de structure. Dans deux cas cependant l'ombre est plus épaisse dans les parties marginales (G. Nadolny, Schultze). Le sternum est quelquefois atteint, ainsi que les côtes: Albers-Schönberg décrit sur ces dernières les stries parallèles, avec un noyau sans structure de la grosseur d'une cerise.

Omoplates, clavicules, sacrum, vertèbres, sont quelquefois atteints, mais plus rarement. Dans l'observation de MM. Péhu, Policard et Dufourt, tout le thorax a l'aspect marmoréen.

IV. CRANE ET FACE

Les lésions du crâne sont fréquentes. La voûte est épaissie; chez l'enfant, on observe souvent un retard de la soudure des fontanelles (dans un cas de Karshner, la fontanelle n'est pas encore soudée à 3 ans et demi).

La base du crâne présente l'aspect marmoréen habituel, se traduisant par un relief osseux extrêmement net. Les trous et canaux osseux sont souvent rétrécis. Mais surtout on rencontre avec une remarquable fréquence un épaississement en massue des apophyses clinoides postérieures. Cette modification est notée douze fois et est très spéciale à l'ostéopétrose, croyons-nous. On observe aussi un rétrécissement de la selle turcique. La lame quadrilatère du sphénoïde est parfois épaissie, ainsi que la crista galli dans le cas d'Albers-Schönberg.

Les maxillaires sont quelquefois épaissis et l'on peut noter une certaine irrégularité des rebords alvéolo-dentaires.

Tels sont les aspects radiographiques des os marmoréens. Pour résumer ce chapitre, nous dirons que

l'ostéopétrose ne saurait échapper à l'examen radiographique, à cause de ses caractères aujourd'hui bien définis. Les lésions osseuses (ombre dense et homogène, effacement de la structure, déformations en massue, bandes transversales d'apparence rubannée alternativement claires et sombres), siègent de préférence sur les os longs où elles ne font pour ainsi dire jamais défaut, avec prédilection pour les extrémités osseuses. Assez fréquentes sur certains os plats (bassin, côtes) et sur les petits os du pied et de la main, elles manquent rarement au crâne, particulièrement à la base où elles offrent souvent leur aspect le plus typique.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'ostéopétrose ne peut être fait qu'au moyen des radiographies du squelette. Ce n'est que par la constatation des signes décrits au chapitre précédent que l'on pourra affirmer son existence. Les autres symptômes, en effet, sont communs à trop d'affections pour qu'ils aient une valeur spécifique. Ils ne pourront servir qu'à aiguiller les recherches vers la radiographie et à étayer le diagnostic après la constatation de la présence de l'ostéosclérose généralisée.

Nous envisagerons dans ce chapitre les diverses affections osseuses pouvant prêter à confusion avec l'ostéopétrose généralisée. Nous examinerons d'abord, dans un premier paragraphe, les maladies donnant *des aspects de seule condensation osseuse*, puis celles donnant sur les films radiographiques *des aspects alternant entre eux de condensation et de raréfaction osseuses*.

I. LES ASPECTS DE SEULE CONDENSATION OSSEUSE

1. LES OSTÉOPÉTROSES LOCALISÉES. — Nous rencontrons tout d'abord un groupe de maladies caractérisées par un aspect radiologique marmoréen, intéressant un seul os ou deux os symétriques. Des cas de cette affection ont été signalés en France par Léri et Joanny (1922), puis par Léri et Lièvre (1928), aux Etats-Unis par Melvin S. Henderson (1924), en Italie par Putti, de Bologne (1927), en Allemagne par Bernhardt (1925), Zimmer (1927), Valentin (1928), enfin, dernièrement en France par M. Froelich, de Nancy (1929). Tous ces cas concernent des éburnations locales sur les os longs de préférence, n'amenant aucune destruction de la moelle osseuse et pas d'altération de l'état général. Ils ont reçu des noms divers : Mélorhéostose, Hyperostose en coulée lorsque l'aspect extérieur de l'os est altéré ; Ostéose éburnisante monomélique, tibias éburnés ou fréquemment aussi, os marmoréens, sont les appellations généralement employées. Nous pensons que le terme le plus logique serait celui d'ostéopétroses localisées, car ces affections ont un aspect radiologique voisin de celui des os marmoréens et très localisé. D'autre part, la bénignité des ces affections est à noter : pas d'anémie et rareté des fractures, tels sont les deux principaux facteurs qui permettent une discrimination avec l'ostéopétrose généralisée.

Signalons aussi des altérations marmoréennes survenant au niveau des vertèbres et accompagnant parfois un processus néoplasique: « les vertèbres de marbre » doivent être, elles aussi, considérées, croyons-nous, comme des ostéopétroses localisées.

2. LES OSTÉOSCLÉROSES. — Dans le groupe des ostéoscléroses, nous étudierons successivement les formes généralisées, puis les formes localisées.

A. *Ostéoscléroses généralisées.* — Parmi les ostéoscléroses généralisées, nous signalerons surtout un groupe d'affections assez voisines des ostéopétroses, puisqu'elles se caractérisent elles aussi par des altérations osseuses de condensation et par des troubles de l'image sanguine. Nous voulons parler de l'ostéosclérose généralisée dans la leucémie lymphoïde ou myéloïde et dans la pseudoleucémie. Des cas semblables ont été signalés dès 1879 par Heuck dans la leucémie, puis par Neumann en 1880, puis par von Baumgarten en 1899 dans la pseudoleucémie. Citons encore le cas de Sternberg en 1903, celui de Schmorl en 1904, puis ceux d'Assmann en 1907, enfin celui de Webb en 1911. Ces différents auteurs admettent des relations de causalité entre les altérations sanguines et les altérations osseuses. Mais on considère la maladie des organes hématopoiétiques comme primitive, et l'ostéosclérose comme une « réaction » secondaire, dans le sens d'une cicatrisation vis-à-vis de la maladie de la moelle osseuse (Von Baumgarten, Clairmont et

Schinz). Au point de vue radiologique, ces hyperossifications ne présentent rien de caractéristique (Schinz), quelquefois des dépôts périostiques notables à une certaine distance des lignes épiphysaires (Taylor). La confusion pourra toutefois exister avec les cas d'ostéopétrose où les modifications radiologiques ne sont pas typiques, par exemple en l'absence de bandes transversales ou de déformations en massue sur les régions épimétaphysaires. Il faudra alors s'appuyer sur les données cliniques. Les fractures spontanées sont rarement signalées dans les ostéoscléroses secondaires (Pföringer). Il s'agit habituellement de sujets présentant une maladie sanguine d'abord isolée, puis compliquée tardivement de troubles osseux. Le tableau hématologique est celui d'une leucémie ou d'une pseudoleucémie beaucoup plus que d'une anémie. Néanmoins, nous croyons que dans ces cas le diagnostic est souvent difficile avec l'ostéopétrose et que seule la succession de la phase anémique d'abord, puis de la participation osseuse permet un diagnostic différentiel.

De ce groupe on peut rapprocher ce qui est observé au cours de cette affection si particulière qui, dans ces dernières années, a été l'objet de nombreux travaux, à savoir la maladie de Gaucher. Cette affection du tissu réticulo-endothélial, traduite cliniquement par une hypertrophie splénique, s'accompagne parfois d'altérations osseuses bien décrites ces dernières années en Allemagne et en Suède. Les lésions consistent en une raréfaction

marquée de la substance osseuse due à un élargissement des canaux de Havers, qui donne un aspect ostéoporotique des os en certains endroits et quelquefois, mais beaucoup plus rarement, une opacité accrue surtout au niveau des vertèbres. Il ne saurait y avoir confusion avec l'ostéopétrose, cette dernière ne donnant jamais d'aspect ostéoporotique.

B. *Ostéoscléroses localisées.* — Les ostéoscléroses localisées offrent peu de possibilité de confusion avec l'ostéopétrose, à cause même de leur topographie :

a) C'est ainsi que la leontiasis ossea présente un aspect radiographique rappelant celui des os marmoréens, mais avec une localisation très précise à la face et au crâne, les membres étant toujours respectés.

b) Il en est de même pour l'acromégalie, dont les altérations radiologiques restent dans le territoire du crâne et des extrémités des membres ; en outre, le canal médullaire est indemne. Quant aux troubles visuels, il est facile de se rendre compte qu'ils proviennent d'une lésion chiasmatique et non d'une oblitération du trou optique.

c) Le diagnostic sera encore plus aisé avec les ostéoscléroses locales d'étiologie connue, par exemple celles que l'on observe au niveau d'un foyer de suppuration chronique (Ostéomyélite chronique) ou au cours de myélomes malins (Zahn).

La localisation extrême des lésions et leur étiologie aisément reconnue ne permettent aucune confusion.

II. LES ASPECTS ALTERNANTS DE CONDENSATION ET DE RARÉFACTION OSSEUSES

Nous envisagerons maintenant le diagnostic avec les maladies présentant des aspects radiologiques alternant entre eux de condensation et de raréfaction osseuses, c'est-à-dire l'ostéite fibreuse de Von Recklinghausen, celle de Paget, et certaines affections décrites sous différents noms, pouvant prêter à confusion avec l'ostéopétrose.

A. La maladie kystique de Recklinghausen offre aux Rayons X un aspect tout à fait typique: celui de kystes osseux, zones entièrement transparentes, presque circulaires, délimitées par une zone légèrement plus sombre. Ces kystes occupent les os longs et le bassin de préférence, et sont parfois en quantité considérable. Il suffit généralement de jeter les yeux sur un film pour reconnaître la maladie et il n'y aurait pas lieu ici d'insister davantage sur le diagnostic si l'un des fémurs du cas d'ostéopétrose, décrit par Clairmont et Schinz, n'offrait quelques analogies avec l'ostéite kystique. Ces auteurs, en effet, reproduisent dans leur article la radiographie de la partie supérieure d'un fémur, au niveau de laquelle on trouve une image semblable à un kyste. Sur la radiographie des os iliaques du même cas, on observe une alternance de zones de résorption

et de condensation osseuses rappelant lui aussi, d'assez près, l'aspect de la maladie de Recklinghausen. Ce sont d'ailleurs les seules radiographies, croyons-nous, où le diagnostic entre l'ostéopétrose et l'ostéite kystique présente quelque difficulté. Peut-être faut-il voir là le témoignage d'un certain degré de parenté entre les deux affections.

B. L'ostéite fibreuse de Paget se caractérise par un aspect ouaté, floconneux des os aux Rayons X, aspect surtout typique au crâne, sur les os longs et sur le tronc. Il n'y a guère de confusion possible avec l'ostéopétrose, dont l'image radiologique ne présente jamais cette apparence mouchetée et ouatée. De plus, les déformations du crâne (crâne olympien) et du corps (aspect simiesque) très caractéristiques de la maladie de Paget, manquent totalement dans la maladie des os marmoréens.

C. Il en est de même pour l'ostéopsathyrose, affection donnant, elle aussi, une grande fragilité osseuse, mais dont l'aspect radiologique montre des os très décalcifiés ; l'image est plus floue, plus pâle que normalement, le contraire en un mot de celle des os marmoréens.

D. Nous en arrivons maintenant à un groupe d'ostéites localisées, présentant avec l'ostéopétrose des rapports plus ou moins étroits, avec laquelle on les confond parfois. Nous voulons parler de l'ostéopœcilie, maladie décrite pour la première fois en 1915 par Albers-Schönberg, baptisée l'année suivante par Ledoux-Lebard, Chabaneix et Dessane,

puis signalée successivement par Moreau en 1918, par Wachtel en 1921, par Schele en 1922 et par Voorhoeve en 1924. Il s'agit d'une affection condensante généralisée, caractérisée radiographiquement par l'apparition de petites taches noirâtres au niveau de la spongieuse, ou de *raies sombres parallèles à l'axe longitudinal des os longs*. Il n'y a, par ailleurs, aucune altération de la structure des os qui ont une transparence normale aux Rayons X. Les taches sombres se trouvent principalement sur les métaphyses des os longs; leur volume est celui d'une tête d'épingle en acier ou en verre. Les raies longitudinales siègent aux mêmes endroits. Enfin, le squelette ne présente aucune déformation ni aucune fragilité, l'anémie est absente. Le diagnostic est donc facile, et si nous avons insisté sur ce groupe d'affections, c'est que certains auteurs ont paru les confondre avec l'ostéopétrose.

CHAPITRE VII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous envisagerons dans ce chapitre les altérations marmoréennes d'abord au point de vue macroscopique, puis au point de vue microscopique.

I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE MACROSCOPIQUE

Presque tous les cas mortels ont été l'objet d'une autopsie. L'ensemble des altérations porte d'abord et avant tout sur le squelette et accessoirement les articulations, puis sur les organes hématopoiétiques, en particulier la moelle osseuse, la rate, le foie et les ganglions lymphatiques, enfin, plus accessoirement, sur les reins et les glandes à sécrétion interne.

A. *Les Os.* — Presque tous les os longs présentent des altérations typiques: *dureté extraordinaire à la coupe*, et *réduction considérable, parfois disparition des espaces médullaires* sont les deux caractères principaux des lésions osseuses que tous les auteurs signalent. Pour n'en citer qu'un exemple,

nous donnons ici un fragment du protocole d'autopsie de notre cas personnel :

« Le tibia gauche a été ouvert dans toute sa longueur avec les plus grandes difficultés, au moyen d'une scie à métaux. De haut en bas, on note une mince lame cartilagineuse d'environ 2 millimètres, puis au-dessous une zone de 1 centimètre formée par un tissu rose, jaunâtre, d'aspect un peu spongieux, qui remplit toute la partie supérieure du plateau tibial. Le noyau épiphysaire est bien circonscrit ; sa direction est transversale, il a une forme ovale, un aspect rosé. Puis, plus au-dessous, vient une bande de cartilage hyalin bleuâtre qui est le cartilage d'accroissement. Ensuite commencent une série de stries les unes rosées, les autres jaunâtres, alternantes, chacune d'environ 2 millimètres, et dont l'alternance se continue sur une longueur de 4 centimètres. Elles occupent la partie supérieure de la métaphyse. La partie inférieure de cette dernière présente un tissu bigarré, jaunâtre et rose violacé mais sans stries alternantes. Au-dessous vient la diaphyse où l'on distingue une spongieuse rudimentaire occupant un espace d'environ un demi centimètre. Puis on arrive à la partie médiane de la diaphyse qui est occupée par un tissu éburné, blanc-jaunâtre, dur, qui comble entièrement la cavité médullaire disparue.

« Même aspect dans la moitié inférieure du tibia.

« A l'extérieur, les deux troncs de cône, représentés par les métaphyses supérieure et inférieure du tibia, ont une coloration violacée, un aspect congestionné » (Pl. III, fig. 2).

Schultze signale, au voisinage des cartilages, des bandes étroites de moelle rouge foncé. Entre épiphyse et diaphyse, il persiste une zone médullaire de 2 à 3 centimètres « où l'on distingue une couche extrêmement mince que l'on peut à peine qualifier de corticale ». « La ligne épiphysaire, écrit-il aussi, présente dans tous les os longs des irrégularités, surtout aux fémurs et aux humérus ». Cette ligne

épiphysaire envoie, en son milieu, des saillies en direction de la moelle, dans lesquelles on voit des foyers de calcification même à l'intérieur du cartilage.

Les os plats et les os courts présentent des altérations analogues. Grande dureté et disparition de la spongieuse. « L'os iliaque est particulièrement dur ; toute spongieuse a disparu ; elle est remplacée par un tissu uniforme, jaunâtre, éburné », constatent MM. Péhu, Policard et Dufourt. De même, « on essaie vainement de pénétrer dans la côte osseuse, on se heurte à un tissu dur, éburné, blanchâtre », notent-ils à proximité des articulations chondro-costales. « Les côtes sont de grosseur moyenne, mais très dures, impossibles à couper avec le couteau », écrit également Mad. Nadolny, en même temps qu'elle signale le même caractère pour les vertèbres. Schultze trouve des disques inter-vertébraux minces et assez résistants, et l'absence de toute structure à la coupe des vertèbres. Quant au sternum, sa coupe révèle un aspect ivcirin typique.

Au crâne, Schultze signale une adhérence partielle de la dure-mère à l'os, la calcification de la faux du cerveau et des dépôts calcaires dans la tente du cervelet. La base du crâne est épaissie, dure, blanc grisâtre. Les trous sont obturés. L'apophyse clinéoïde postérieure est épaissie et forme une saillie rétrécissant la selle turcique. Mad. Nadolny constate la dureté osseuse, la présence d'un tissu scléreux, la disparition de la spongieuse à la voûte crânienne.

B. *Les Articulations.* — Schultze signale des dépôts calcaires dans les capsules et les ligaments articulaires; en particulier les tendons rotuliens sont complètement calcifiés.

MM. Péhu, Policard et Dufourt notent une augmentation du volume des articulations chondro-costales, surtout au niveau des côtes moyennes: il égale celui d'une noisette. « Elles sont analogues à une virole faisant une saillie d'un centimètre, et à la surface extérieure de laquelle existent de nombreuses pénicillations vasculaires ».

C. *Les Organes hématopoiétiques.* — La rate a fait l'objet de plusieurs constatations. Reiche, faisant l'autopsie partielle du malade d'Albers-Schönberg, signale la grosseur, la dureté et la teinte rouge bleuâtre de cet organe.

Mad. Nadolny trouve une rate doublée de volume, pesant 55 grammes (enfant de 4 mois); sa capsule est tendre, la pulpe rouge brun, un peu dure. L'hypertrophie splénique est également signalée par Kraus et Walter, ainsi que par MM. Péhu, Policard et Dufourt qui écrivent à ce sujet:

« Rate de 250 grammes; un peu de péri-splénite; quelques adhérences à l'estomac, peu importantes et anciennes. Couleur violacée lie de vin. Longueur, 14 centimètres; largeur de la partie moyenne, 8 centimètres; épaisseur, 4 centimètres. Surface extérieure chagrinée un peu épaissie; en différents points, taches blanchâtres ovalaires très circonscrites, d'une dimension de 50 centimes ou d'un franc.

« *Coupe longitudinale:* coloration un peu pourpre, avec saillie marquée des glomérules. Lorsque le tissu splénique a été placé dans le liquide de Bouin, on aperçoit une alternance

de zones, chacune d'un millimètre, les unes rouges, les autres blanches, qui donnent un aspect granité sans saillie. Aucune travée fibreuse; vaisseaux un peu béants ».

Le foie est également l'objet de plusieurs altérations: simple aspect de congestion par stase, dans le cas de Reiche; foie de 970 grammes dans le cas lyonnais (enfant de 8 ans), sans péri-hépatite, sans dureté à la coupe. Aspect gras, rose jaune, avec un peu de saillie des globules, sans aspect clouté.

Les ganglions lymphatiques présentent peu d'altération macroscopique; seuls Kraus et Walter signalent leur hyperplasie et leur hyperémie.

D. *Reins et Uretères.* — MM. Péhu, Policard et Dufourt ont signalé en outre l'existence d'un volumineux calcul du bassinet dans les deux reins. Voici ce qu'ils écrivent à ce sujet:

« Rein gauche augmenté. Après section, on trouve une série de loges creusées à la partie moyenne de la substance rénale, aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, chacune grosse comme une noisette et dépendant du bassinet. Elles sont au nombre de sept. Dans leur intérieur, on note du pus d'aspect différent: dans certaines, il est trouble (peut-être urine fermentée), dans d'autres, il est crémeux, verdâtre. L'épaisseur de la corticale est diminuée. D'une façon générale la substance rénale est jaune cireux, lardacée, avec quelques zones rougeâtres; aucun tubercule. Dans le bassinet, avec de multiples prolongements, existe un amas calcaire grisâtre; l'un de ces prolongements a une extrémité multiramifiée qui ressemble à un madrépore. La partie dure du calcul est constituée par une substance grenue qui semble faite de cristallisations successives surtout visibles aux extrémités situées dans les calices (Pl. III, fig. 1).

« Le rein droit présente les mêmes lésions.

« Les uretères sont un peu dilatés, sans poche ni rétrécissement, ils sont certainement plus larges qu'à l'état normal. A la coupe, hyperémie de leur partie supérieure.

« Vessie de volume normal: rien à signaler ».

II. ANATOMIE PATHOLOGIQUE MICROSCOPIQUE

Nous passerons en revue les organes examinés par les différents auteurs, à savoir les os, les organes hématopoiétiques, la thyroïde, les reins, et les parathyroïdes.

A. *Altérations osseuses microscopiques*

Nous résumerons d'abord les constatations faites par les différents auteurs, puis nous exposerons en détail l'aspect histologique des os de notre cas personnel.

Assmann trouve, à l'examen microscopique, une corticale difficile à distinguer de la spongieuse, peu d'espace médullaire, quelques trous remplis de tissus fibreux et de capillaires. Nombreux ostéoblastes; processus de construction osseuse.

MM. Clairmont et Schinz trouvent une substance de structure qualitativement normale, mais une augmentation de la corticale par croissance osseuse d'origine endostale, aux dépens de la médullaire.

G. Nadolny note, elle aussi, la disparition des canaux médullaires qui sont oblitérés par un os cortical normal, beaucoup d'ostéoblastes, pas de tissu ostéoïde, peu d'ostéoclastes. La moelle, d'as-

pect fibreux, montre peu d'ostéoblastes. Les lignes épiphysaires sont irrégulières et dentelées çà et là. C'est en somme un trouble de la calcification du cartilage.

Par contre, MM. Kraus et Walter trouvent peu d'ostéoblastes et beaucoup d'ostéoclastes. Il y a une moelle fibreuse devenant du tissu ostéoïde et remplaçant la moelle normale.

Schultze note, lui aussi, une irrégularité de la ligne épiphysaire des os longs. Il constate également la rareté des ostéoblastes et une calcification rapide des tissus ostéoïdes, « dont les lisières sont étroites ou manquent complètement ». Il y a dépôt de masses calcaires dans les espaces médullaires, à la paroi des vaisseaux. La moelle est d'aspect lymphoïde dans les métaphyses, par ailleurs, elle est remplacée par un tissu fibreux ou graisseux.

Enfin, Lauterburg, sur un fragment de côte prélevé, note une absence de limite nette entre corticale et spongieuse, la première étant épaissie. La seconde présente une assez grande richesse en ostéoblastes, les ostéoclastes sont presque absents; on trouve du tissu ostéoïde. Il n'y a pas de spongieuse à proprement parler, mais plutôt une compacte perforée. Les espaces médullaires sont rétrécis et contiennent en partie une moelle fibreuse claire, homogène, avec transformation en tissu ostéoïde, en partie de la moelle lymphoïde.

Voici maintenant les constatations histologiques concernant le cas lyonnais.

Nous avons examiné les extrémités distale et proximale et la diaphyse du tibia, une côte et une apophyse épineuse d'une vertèbre dorsale, suivant la technique habituelle (fixation au formol salé, décalcification à l'acide azotique, coupes à la paraffine). Voici les constatations que nous avons faites :

A. EPIPHYSE PROXIMALE DU TIBIA.

1° *Noyau d'ossification et région périnucléaire.* — Le cartilage hyalin qui entoure le noyau épiphysaire est normal; il est très peu vascularisé, la substance fondamentale et les corpuscules cartilagineux gardent tous leurs aspects normaux.

Vu à un faible grossissement, le noyau épiphysaire offre l'aspect suivant: il a l'apparence d'une éponge et présente une zone criblée très particulière. Au lieu d'y trouver comme à l'état normal des travées osseuses de forme variable s'attachant directement sur l'assise cartilagineuse périnucléaire, on constate une vaste zone perforée de trous, les uns circulaires, les autres ovoïdes, d'autres enfin à contours polycycliques, taillés en plein cartilage, ayant deux ou trois dixièmes de millimètre de diamètre et dont les plus centraux communiquent nettement entre eux.

Vue au microscope, cette portion de l'épiphyse a les particularités suivantes:

Dans la couche périphérique, la couche génératrice, les corpuscules cartilagineux formés de cartilage sérié sont teintés en mauve pâle; leurs cellules ont l'aspect normal, le contour des corpuscules est dessiné par une ligne foncée; ils tranchent nettement sur la substance fondamentale; celle-ci est jaune rose, plus abondante que normalement, trop abondante par rapport aux éléments cellulaires; elle a un aspect « dilué ». Quand on se rapproche du centre du noyau on constate que la substance fondamentale est de plus en plus colorée en mauve, toujours abondante, et entoure quelques corpuscules cartilagineux teintés en violet. Certains présentent un aspect différent; ils sont encombrés de dépôts osseux et colorés en jaune d'or qui tranche sur le fond mauve; d'autres sont rompus comme dans l'ossification normale et la cavité ainsi formée est tapissée de lamelles osseuses en couches assez régulières; elle

contient des vaisseaux en petit nombre le plus souvent et un peu de tissu cellulaire. Mais toutes les cavités provenant des corpuscules cartilagineux ne sont pas ossifiées; elles contiennent des vaisseaux qui sont en contact direct avec le tissu du cartilage. En un point de la coupe, on trouve une sorte de hernie du cartilage sérié, une prolifération excessive de celui-ci; il est coloré en jaune pâle, entouré d'une vascularisation très riche avec des suffusions hémorragiques et des nappes de moelle osseuse; il est en voie de résorption active. Tous les aspects qui viennent d'être décrits se rencontrent tout près les uns des autres et dans un désordre assez marqué, au niveau des extrémités du noyau épiphysaire. Au contraire, au centre du noyau, sur l'axe de l'os, on trouve des travées osseuses, du cartilage et une vascularisation entièrement normaux.

En somme, cette portion de l'épiphyse que constitue son noyau d'ossification présente un caractère dominant: une exubérance anormale de la substance fondamentale cartilagineuse, infiltrée de sels calcaires et perforée de trous nombreux, mais contenant peu d'os vrai. La texture histologique de l'épiphyse explique l'aspect du film radiographique de cette partie de l'os.

2° *Zone du cartilage de conjugaison.* — On sait que cette zone est formée de trois couches de substance cartilagineuse: une couche hyaline dans laquelle les cellules sont dispersées sans ordre apparent, puis une couche de cartilage sérié où les éléments cellulaires sont groupés à peu près parallèlement à l'axe de l'os, et enfin une couche de cartilage hypertrophié dont les travées directrices sont bien parallèles. Dans aucune de ces trois couches on ne relève d'anomalie, si ce n'est toutefois, sur l'axe de la région métaphysaire, une petite boursouffure, une légère saillie de la substance fondamentale du cartilage sérié, qui repoussant devant elle la ligne d'ossification, s'avance dans la métaphyse; elle est constituée par un aspect « dilué » de la substance intercorpusculaire, sans participation des cellules et ne montre pas de perforations comme dans le noyau épiphysaire.

3° *Ligne d'ossification et métaphyse.* — Vue à un faible grossissement, cette ligne revêt sa configuration normale si on excepte le léger accident que nous venons de décrire.

La région métaphysaire, par contre, est extrêmement modifiée. Elle est entièrement encombrée de travées osseuses, qui persistent très loin du cartilage de conjugaison, très nombreuses, pressées les unes contre les autres; chacune d'elles est formée d'un axe cartilagineux entouré de lamelles osseuses épaisses; un grand nombre de travées sont soudées entre elles, mais gardent leur direction normale, l'architecture n'est pas troublée. Les espaces intertrabéculaires sont étroits et contiennent des vaisseaux. On ne voit pas de cavité médullaire vraie; c'est-à-dire pas de zone où les travées diminuent pour faire place à une cavité creuse.

Si on étudie au microscope les différents éléments de cette région, on constate qu'au niveau de la ligne d'ossification la rupture des trabécules transversales et la persistance des travées longitudinales se font suivant le processus habituel d'érosion, et très régulièrement. Les dépôts osseux sont particulièrement abondants, mais s'opèrent dans des conditions sensiblement normales. Les vaisseaux sont nombreux, à raison d'un capillaire pour un espace intertrabéculaire, noyés dans du tissu conjonctif jeune (tissu de bourgeonnement). On ne trouve ni éléments médullaires ni hémorragies interstitielles dans les espaces vasculo-conjonctifs.

Dans les toutes premières travées ostéo-cartilagineuses, on observe que les travées directrices qui étaient normales dans le cartilage hypertrophié prennent ici une importance assez considérable et deviennent plus larges; au lieu de ne former qu'une sorte de squelette comme dans l'ossification enchondrale habituelle, elles prennent corps, s'élargissent, et leur longueur aussi est augmentée. La substance fondamentale semble avoir augmenté de volume, s'être gonflée, elle ne paraît pas hypertrophiée, mais plutôt diluée; elle se colore par l'hématéine, mais elle se colore mal en certains points et a un aspect « lavé ». On trouve ici une modification assez comparable à celle que nous avons décrite dans le noyau épiphysaire, mais elle est bien moins accusée et l'ordonnance générale persiste avec son orientation axiale. Seules les travées sont altérées, les cellules ne prennent aucune part à ce processus.

L'apposition osseuse se fait de façon variable; tantôt elle est normale, se fait dans les corpuscules cartilagineux rompus

et sous forme de lamelles concentriques, tantôt les corpuscules intacts sont complètement envahis de dépôts calcaires qui présentent leur coloration rose jaune habituelle, de sorte que les travées cartilagineuses hématéiphiles qui persistent sont entourées de nappes importantes de dépôts calciques. Même certaines travées sont réunies entre elles par des amas très denses et très larges qui modifient probablement les conditions circulatoires locales.

En quelques points de la métaphyse, on rencontre des étendues importantes de substance fondamentale hématéiphile peu colorée contenant des cellules rares par rapport à la substance chondroïde et qui ne sont ossifiées que sur leur pourtour.

Dans d'autres régions, le processus pathologique est différent et on voit seulement deux ou trois groupes de corpuscules cartilagineux englobés dans la substance fondamentale et colorés en rose, sans architecture basophile; l'ensemble s'est ossifié par métaplasie et a l'aspect d'os compact.

Ces lésions ne se rencontrent pas en tous les points; dans une zone toute proche de la corticale, les altérations sont beaucoup moins marquées, les dépôts sont un peu moins abondants. Surtout, les canalicules où cheminent les vaisseaux sont beaucoup plus larges et contiennent du tissu cellulaire riche avec des éléments médullaires, mais ceux-ci sont toutefois peu nombreux.

Quand on s'éloigne du cartilage de conjugaison pour se rapprocher de la diaphyse, on trouve des zones de plus en plus nettes de résorption osseuse sans que celle-ci devienne normale; les vaisseaux y sont plus nombreux, avec des hémorragies interstitielles, des éléments médullaires et des fragments de tissu osseux dans les espaces conjonctifs périvasculaires.

B. AU NIVEAU DE L'EXTRÉMITÉ DISTALE DU TIBIA.

Les lésions sont les mêmes, mais cependant on constate que les espaces médullaires sont un peu plus larges, que la moelle osseuse est plus abondante et se rencontre plus près de la zone d'ossification qu'à l'extrémité proximale. Les lésions y semblent donc ou plus atténuées ou plus récentes (Pl. IV, fig. 2 et 3).

C. LA COUPE TRANSVERSALE DE LA DIAPHYSE TIBIALE montre que l'os diaphysaire est normal, il est compact sur une grande épaisseur; les canaux de Havers sont petits.

D. LA COUPE D'UNE COTE présente beaucoup de points normaux avec de bonnes lamelles osseuses entourées de moelle abondante; dans des régions très voisines, on trouve une hyperossification avec des espaces médullaires réduits et même parfois absents. Il y a calcification et pas toujours ossification; les corpuscules cartilagineux sont colorés en rose, intacts ou détachés les uns des autres comme les grains d'un chapelet. Les vaisseaux sont pris dans une sorte de gangue, ils sont bloqués de toutes parts. Le cartilage a l'air d'avoir été pris brusquement en masse. L'ossification est plus troublée à la périphérie de l'os qu'au centre.

E. AU NIVEAU D'UNE VERTÈBRE, l'apophyse épineuse ne présente aucune lésion dans l'assise cartilagineuse primordiale; mais la substance fondamentale des travées directrices ostéo-cartilagineuses offre l'aspect « dilué » que nous avons décrit en d'autres extrémités osseuses. *Le périoste* a été trouvé normal sur tous les os examinés.

*
* *

Nous avons étudié toutes ces préparations au *microscope polarisant*; les constatations que nous avons faites confirment les données histologiques; les fibrilles de collagène existent partout, elles gardent leur orientation normale dans toutes les couches du cartilage; elles sont très denses dans l'os vrai, persistent dans le cartilage calcifié; elles deviennent non pas plus rares, mais plus dispersées dans le cartilage dont l'aspect est « dilué ». C'est là une preuve que la substance fondamentale est seule altérée et que ni la trame fibrillaire ni les cellules cartilagineuses ne sont atteintes par le processus.

*
* *

La dureté « marmoréenne » de ces os ne nous a pas permis de pratiquer des micro-incinérations; aucune coupe n'a pu être faite sans décalcification préalable; l'examen des cendres a donc été impossible.

*
* *

Disons enfin que nos coupes ont toujours été faites en des points d'aspect marmoréen typique. Aucune d'elles ne porte sur les zones claires à la radiographie : il ne nous a donc pas été possible de vérifier au microscope l'apparence décalcifiée de ces régions.

On peut résumer ainsi les altérations osseuses de l'ostéopétrose. Deux phénomènes se rencontrent côte à côte : une *hypercalcification* puisque l'os se forme en quantité anormalement abondante, et un *défait de résorption* manifeste, puisque la diaphyse est encombrée de travées osseuses, serrées les unes contre les autres. La moelle est très peu abondante. Le tissu conjonctif lui-même est peu dense dans les espaces intertrabéculaires. Des vaisseaux existent, mais peu nombreux, et en certains points sont étouffés dans les dépôts calcaires.

Quelle est la cause de cette hyperossification ? Nous l'ignorons ; nous ne pouvons qu'enregistrer le fait en le rapprochant de l'hyperplasie des parathyroïdes.

D'où vient ce défaut de résorption ? Est-il le fait des ostéoclastes trop peu nombreux ou trop peu actifs ? On admet actuellement qu'ils n'ont pas une part importante dans ce phénomène.

Doit-on incriminer la vascularisation ? Elle est peu abondante en certains points, très compromise ailleurs ; les hémorragies interstitielles n'existent que dans les régions où on constate une résorption osseuse et cartilagineuse intenses, ce qui ne fait que

confirmer les principes admis. Mais il faut remarquer que si le pouvoir de résorption des vaisseaux est diminué, la vascularisation elle-même est entravée par le chaos dans lequel elle est prise. C'est un cercle vicieux.

Quelle est enfin la valeur des altérations du cartilage? Nous avons des aspects analogues dans d'autres conditions pathologiques, mais leur mécanisme et leur signification nous échappent.

B. *Altérations microscopiques concernant les autres organes*

La plupart des constatations concernent les organes hématopoiétiques, la rate, les ganglions lymphatiques et le foie.

Assmann note des signes histologiques d'activité sanguiformatrice du parenchyme hépatique. G. Nardolny trouve des myélocytes dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Reiche découvre des foyers de formation sanguine dans le foie, avec des myélocytes et des normoblastes et un dépôt de fer dans les cellules. Il y a des foyers myéloïdes dans la rate avec beaucoup d'hématies nucléées et de myélocytes; notable phagocytose des hématies. Le tissu réticulo-endothélial contient beaucoup de dépôts ferrugineux. Les ganglions lymphatiques contiennent eux aussi des foyers myéloïdes ainsi que des hématies en phagocytose.

Enfin, dans le cas lyonnais, des examens micros-

copiques ont été faits sur divers organes et ont donné les résultats suivants :

Le corps thyroïde, les muscles, le diaphragme, le myocarde et les testicules sont normaux.

Les reins montrent la présence de nombreux foyers myéloïdes, accompagnés de polynucléaires non altérés, prédominant autour des glomérules.

Ces foyers myéloïdes sont beaucoup plus rares dans le parenchyme hépatique, mais la « réaction » myéloïde est très nette dans la rate. La même constatation est faite dans un ganglion qui contient des foyers myéloïdes importants, avec beaucoup d'éosinophiles. Une autre préparation de ganglion montre des altérations du même ordre, mais moins prononcées.

Enfin, une parathyroïde a montré les modifications suivantes :

Elle appartient au type parenchymateux massif. On note la présence de cellules claires à limites bien nettes, très semblables entre elles, à noyau fortement coloré, sans granulations. Sur la coupe, la parathyroïde mesure environ 3 à 4 millimètres sur 2 mm. 5 à 3 millimètres.

Cette hyperplasie de la parathyroïde est du plus haut intérêt pathogénique, ainsi que nous l'établirons au chapitre suivant.

CHAPITRE VIII

MÉCANISME PATHOGÉNIQUE

NATURE DE LA MALADIE

Après avoir ainsi décrit les divers aspects cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques de l'ostéopétrose, il nous reste à envisager cette maladie du point de vue pathogénique. Le problème est important. Quel est le mécanisme de cette affection qui intéresse à la fois le squelette, les organes hématopoïétiques et le sang ? Nous avons déjà dit plus haut que les altérations osseuses doivent être considérées comme primaires et rendues responsables de tous les autres symptômes cliniques, lesquels ne sont, en définitive, que leurs conséquences : l'étauffement progressif des espaces médullaires osseux, dont on connaît l'importance dans l'hématopoïèse chez l'enfant, amène une anémie, et, par « réaction », une hypertrophie des autres organes sanguiformateurs : foie, rate, ganglions lymphatiques. L'oblitération des orifices osseux de la

base du crâne provoque l'apparition de troubles oculaires, nystagmus et amaurose.

Mais la nature même des perturbations osseuses, leur raison, est restée longtemps obscure. Les auteurs ont été frappés par l'apparente contradiction de ces deux faits fondamentaux et presque constants: d'une part, l'existence d'os durs, opaques aux Rayons X, presque impossibles à scier; d'autre part, la fragilité parfois extraordinaire de ces os. Pour tenter d'expliquer la coexistence de ces deux symptômes, on donna d'abord la raison suivante: il y a surcharge calcique du squelette, d'où dureté très grande et opacité augmentée. D'autre part, la surcharge calcique présentée par les os entraînerait une diminution dans leur élasticité. Or celle-ci constitue un facteur de résistance aux tractions exercées sur le squelette, d'où fragilité de celui-ci et production des fractures. Mais nous avons montré dans le chapitre précédent que l'os marmoréen histologiquement a une apparence à peu près normale, aucune formation pathologique ne peut y être mise en évidence. Cette explication, si ingénieuse soit-elle, ne peut être considérée, jusqu'à plus ample informé, que comme une vue de l'esprit.

C'est bien plutôt dans l'existence de *zones décalcifiées* qu'il faut chercher l'explication de la fragilité osseuse. Nous avons signalé plus haut ce fait qui ressort clairement sur les radiographies que nous reproduisons: à côté des zones marmoréennes, sombres, opaques, se trouvent des espaces clairs, dé-

nudés, presque effacés : sur les stries transversales, si apparentes sur les tibias, les péronés et les fémurs, on note l'alternance d'une bande noire hypercalcifiée, et d'une bande claire décalcifiée. *Cet aspect si caractéristique, nous voyons que son importance est aussi grande pour la pathogénie que pour le diagnostic.* On conçoit en effet qu'un os présentant de telles perturbations dans sa substance calcique ne puisse offrir une résistance aussi grande qu'un os normal. L'excès de chaux en un endroit ne saurait suppléer à sa carence en un endroit voisin. Les os décalcifiés sont fragiles, les fractures s'y produisent facilement.

Sans doute, tous les os marmoréens ne présentent pas à un même degré ces parties floues et grisâtres. Sans doute aussi, le cas où elles sont le plus typiques, le nôtre, est justement l'un de ceux où aucune fracture ne fut notée. Mais nous croyons néanmoins que leur constatation si fréquente suffit pour faire admettre ce fait : *l'ostéopétrose n'est pas seulement une surcharge calcique des os, c'est bien plutôt une perturbation complète de l'équilibre calcique.* Quelles que soient les images radiographiques, il faut admettre que l'os marmoréen *est un os en partie décalcifié* ; les zones surchargées en chaux peuvent prédominer, elles peuvent même, en apparence, occuper tout l'os, il n'en reste pas moins qu'il y a à côté d'elles des régions dépourvues de calcium, produisant la fragilité du squelette.

Cette perturbation dans l'équilibre calcique est d'ailleurs mise en évidence par les imperfections de

la denture si souvent signalées qu'elles sont à peu près constantes: retard de la dentition chez l'enfant, carie alvéolaire prononcée chez l'adulte.

* * *

Mais il faut aussi noter un fait de première importance: *le métabolisme du calcium est bouleversé dans tout l'organisme*. La preuve en est l'existence de dépôts de chaux sur les tendons, dans les tissus périarticulaires, et le long des vaisseaux, comme le constate Schultze dans le cas qu'il rapporte et où il trouve une augmentation de la calcémie, le taux du calcium sanguin étant doublé. Non moins caractéristique à ce point de vue est l'observation de MM. Péhu, Policard et Dufourt, qui trouvent un volumineux calcul dans le bassin de leur malade.

On constate de même à plusieurs reprises une augmentation notable de la calciurie.

En somme, on observe des dépôts calciques exagérés sur des tissus normalement calcifiés (os), d'autres dépôts sur des tissus normalement très peu calcifiés (tendons et vaisseaux principalement) et une élimination accrue du calcium par les urines (hypercalciurie, calculs rénaux). L'intestin lui aussi doit (théoriquement du moins) éliminer du calcium en quantité anormale, quoique nous ne possédions aucun dosage de Ca dans les selles. Ces perturbations du métabolisme calcique peuvent être rattachées à ce que les Allemands appellent, depuis Virchow, *la goutte calcaire, les métastases calcaires*

(Kalkgicht, Kalkmetastase), noms sous lesquels ils décrivent certains syndromes caractérisés eux aussi par des dépôts de chaux en des points où il ne s'en produit pas normalement.

Ajoutons encore ce fait si souvent observé dans l'ostéopétrose: les fractures guérissent par des cals volumineux hypercalcifiés, marmoréens.

En somme, tout se passe comme si le sang transportait du calcium en quantité exagérée et cherchait à se débarrasser de son excès en le déposant soit sur des tissus où il ne s'en trouve pas normalement, soit sur des tissus où il est habituellement en densité moindre, soit enfin en l'éliminant en masse par les émonctoires naturels.

On peut ainsi expliquer pourquoi le taux du calcium sanguin est si rarement accru. Deux auteurs seulement signalent une augmentation du Ca sanguin (Laurell-Wallgren et Schultze). Cinq autres l'ont trouvé normal, les autres ne l'ayant pas cherché. Il faut admettre que le sang a une tendance naturelle à se « débarrasser » de l'excès des matériaux qu'il transporte.

*
* *

Mais où est pris le Ca ainsi « gaspillé » par l'organisme? Certainement pas dans l'alimentation. Tous les malades dont nous relatons le cas avaient une nourriture absolument normale, aucun d'eux ne prenait de chaux dans un but thérapeutique. Il est certain que c'est sur les os eux-mêmes qu'est prélevé le Ca.

En faveur de cette théorie plaident ces deux faits, l'apparition à la radiographie de zones décalcifiées, et la fragilité des os marmoréens.

Nous en arrivons donc à envisager l'ostéopétrose comme une décalcification primitive du squelette, avec surcharge calcique sanguine, dépôts de Ca sur les tendons, les vaisseaux, quelquefois les poumons et le myocarde (Schultze), véritables métastases calcaires, dépôts excessifs de Ca sur les os mêmes où il fut pris tout d'abord et sur les cals de guérison, enfin élimination anormale par les urines (Calciurie augmentée, calculs rénaux). Les lésions primitives de l'ostéopétrose sont donc celles de l'ostéite fibreuse.

* * *

Nous pouvons aller encore plus loin dans l'explication pathogénique de cette maladie: Un fait de première importance est la découverte d'une *hyperplasie parathyroïdienne* dans le cas de MM. Péhu, Policard et Dufourt. Il est certain qu'il y a relation de cause à effet entre la lésion des parathyroïdes et les altérations osseuses. Nous ne retracerons pas ici toute l'histoire des rapports entre les parathyroïdes et le Ca. Signalons seulement que l'on a déjà noté plusieurs fois l'hyperplasie de ces glandes dans l'ostéite fibreuse (Maresch, Meyer, Molinés, plus récemment Dawson et Struthers, Hoffheinz, Gold, Barr, Wilder, tout dernièrement Compere). Constatant les bons résultats thérapeutiques de l'ablation de l'adénome, plusieurs de ces auteurs ont

expérimenté l'influence de l'hormone parathyroïdienne sur la calcémie et la structure de l'os.

Bauer, Aub et Albright administrent cette hormone à des lapins et constatent une « déplétion » des trabécules osseuses, les radiographies montrant des os moins calcifiés que chez les témoins de la même portée et le Ca sanguin étant augmenté.

Vérifiant cette expérience sur des rats, Lambie, Kermack et Harvey constatent un amincissement des trabécules des os longs avec, une fois, changements notables dans la corticale et le cartilage épiphysaire. Les os séchés sont très fragiles, leur structure est plus fibreuse. Les cendres de l'os total sont moins nombreuses, mais le pourcentage du Ca n'est pas changé; ces cendres contiennent donc plus de Ca que celles des témoins. L'os est moins abondant histologiquement, mais il renferme autant de calcium que l'os normal. Le Ca est donc sous une forme différente.

*
* *

Non moins intéressants sont les résultats thérapeutiques observés chez l'homme par l'ablation de la parathyroïde hyperplasiée: diminution de l'hypercalcémie, amendement des lésions osseuses, plus grande solidité du squelette.

Ces faits expérimentaux et thérapeutiques sont à mettre en parallèle avec ceux que l'on observe dans l'insuffisance parathyroïdienne. On sait que l'ablation des parathyroïdes amène des phénomènes de tétanie parathyréoprive que l'on peut jugu-

ler par des injections de sérum calcique et l'absorption d'extrait parathyroïdien de Collip. De même, en clinique, les troubles tétaniques et spasmophiliques, qui s'accompagnent d'hypocalcémie, se traitent avec les injections de chlorure de Ca et des prises d'extrait de Collip.

Il est donc permis d'envisager aujourd'hui deux syndromes parathyroïdiens: l'un, dû à l'insuffisance endocrinienne de ces glandes, caractérisé par la tétanie, la spasmophilie, l'hypocalcémie; l'autre, dû au contraire à un excès d'hormone parathyroïdienne: l'hypercalcémie, les altérations du squelette dans le sens de l'ostéite fibreuse, avec fragilité des os, déformation, douleurs, mauvaise répartition du Ca dans leur tissu. Tel est le cas dans l'ostéopétrose: l'altération endocrinienne doit être considérée comme primitive; c'est elle qui entraîne l'altération du cycle du Ca.

*
* *

Telles sont les grandes lignes du processus. Ce qui nous échappe encore, c'est le détail du mécanisme pathogénique. Comment agit l'hormone parathyroïdienne? Pourquoi y a-t-il raréfaction osseuse en certains points et condensation en d'autres points? Si nous nous fondons sur la symétrie remarquable des lésions, comme nous l'avons signalé au chapitre des altérations radiographiques, nous pouvons envisager l'hypothèse suivante: il y a peut-être une action vasculaire, sous la dépendance

du sympathique vaso-moteur. On est en droit de supposer que, grâce à l'intervention de ce dernier, le sang se surcharge en Ca dans certaines parties de l'os et en dépose dans des points voisins, et cela d'une façon presque symétrique sur les deux os correspondants: d'où superposition presque parfaite des altérations radiographiques des deux fémurs, des deux humérus, des deux tibias, des deux péronés. Telle est, croyons-nous, l'explication la plus vraisemblable que l'on puisse actuellement en donner.

* * *

Quoiqu'il en soit, et quelque mystérieux que soit encore le détail du processus pathologique, il est possible d'affirmer que ses grandes lignes sont connues. L'ostéopétrose est en définitive une ostéite fibreuse occasionnée par une lésion primitive des parathyroïdes; l'hyperplasie de ces glandules amène un syndrome opposable à celui de la tétanie; par excès de sécrétion d'hormone, il y a hypercalcémie. Le Ca en surcharge est pris au squelette, probablement par action vasculaire sympathique. Le sang cherche alors à se débarrasser de cet excès de Ca. Il le dépose soit au niveau même des os, produisant ainsi les lésions marmoréennes, soit au niveau d'autres tissus, produisant une véritable goutte calcaire (calcification des tendons, des vaisseaux, des tissus périarticulaires), en même temps qu'il l'élimine en excès par les émonctoirs naturels: hypercalciurie, calculs rénaux.

Des complications peuvent apparaître et sembler primitives lorsqu'elles occupent tout le tableau clinique. Les lésions marmoréennes sont expansives ; elles étouffent la moelle osseuse et produisent une anémie parfois mortelle ; elles oblitèrent les canaux osseux du nerf optique et provoquent des troubles oculaires graves : nystagmus et amaurose.

Telle est, croyons-nous, la nature de l'ostéopétrose et l'essentiel de son mécanisme pathogénique. Nous verrons, au chapitre suivant, que cette conception n'est pas seulement intéressante du point de vue théorique, mais qu'elle peut être grosse de conséquences pratiques, car elle permet d'espérer des possibilités thérapeutiques jusqu'alors inconnues.

CHAPITRE IX

TRAITEMENT

Jusqu'à présent, le traitement de l'ostéopétrose a été uniquement prophylactique et symptomatique. Les divers auteurs conseillent d'interdire les mariages consanguins, pour éviter la transmission de la maladie aux enfants : nous avons signalé, en effet, que la consanguinité fut souvent notée chez les parents des malades.

Une fois l'affection reconnue, si l'on a affaire à une forme bénigne et bien tolérée, la thérapeutique sera nulle. On se contentera de recommander au malade d'éviter les traumatismes les plus légers, par crainte des fractures. Mais il faudra aussi faire examiner avec le plus grand soin la denture, pour empêcher autant que possible l'apparition de complications dentaires et alvéolaires dont nous avons dit précédemment qu'elles peuvent comporter une certaine gravité.

Si l'anémie apparaît, elle sera traitée en conséquence : le malade prendra du fer, de l'arsenic ; la méthode de Whipple pourra être tentée. MM. Clair-

mont et Schinz envisagent aussi la splénectomie toutes les fois que l'on observe l'existence d'une grosse rate. Tel fut jusqu'à présent tout le traitement de l'ostéopétrose.

* * *

Mais la découverte faite par MM. Péhu, Policard et Dufourt d'un adénome parathyroïdien permet de se demander si, dans les cas graves tout au moins, il ne serait pas intéressant de tenter une intervention chirurgicale sur les glandes parathyroïdes. Nous avons déjà noté au chapitre précédent les bons résultats de la parathyroïdectomie partielle dans certaines ostéites fibreuses.

La première intervention de ce genre a été faite par M. Mandl, de Vienne, le 30 juillet 1925, sur un malade atteint d'ostéite kystique de Recklinghausen; l'ablation d'un adénome parathyroïdien amène une amélioration considérable; le taux du Ca urinaire, qui était de 54 milligrammes par 24 heures, descend à 7, 6 milligrammes, pour se stabiliser à 12, 6 milligrammes. L'amélioration clinique et radiographique est des plus nette. Le malade, qui était un véritable impotent, peut marcher avec l'aide d'une canne.

M. Gold est le deuxième à tenter une semblable opération dans une autre ostéite kystique: la calcémie, qui était de 13, 1 milligrammes avant l'intervention, est abaissée à 10,2 milligrammes. De même la calciurie passe de 412 milligrammes en

24 heures (c'est-à-dire le double de la normale d'après la méthode de De Waard employée), à 26,4 milligrammes, pour remonter à 123 milligrammes le trente-deuxième jour après l'intervention. Ces deux auteurs ne constatent aucune complication parathyréoprive. Il n'en est pas de même pour Beck qui, enlevant deux glandes parathyroïdes dans un cas analogue, voit sa malade mourir dans des phénomènes de tétanie le vingtième jours après l'intervention.

Trois auteurs américains, MM. Barr, Bulger et Dixon, faisant pratiquer la même intervention sur une femme atteinte elle aussi de maladie de Recklinghausen, notent une tétanie grave qu'ils peuvent juguler par des injections répétées et massives d'extrait de Collip et de chlorure de Ca intraveineux. Les résultats opératoires sont bons: la calcémie est au-dessous de la normale, l'hypercalciurie a disparu, les résultats cliniques sont favorables. Maresch enfin enlève une parathyroïde chez un malade présentant un tableau clinique analogue: une certaine amélioration subjective est notée, mais aucune constatation objective ne peut être faite; aussi bien, la parathyroïde enlevée était-elle en état de dégénérescence graisseuse.

Des interventions sur les parathyroïdes dans des affections analogues sont encore pratiquées en Amérique par Wilder et par Boyd, Milgran et Stearns.

Signalons encore, dans un autre ordre de maladies elles aussi sous la dépendance d'altérations

parathyroïdiennes, les bons résultats obtenus par des chirurgiens russes dans la spondylose rhizomélique (polyarthritisme ankylosant, ou spondyloarthritisme ankylopoétique suivant les noms que lui donnent les auteurs de langue allemande). MM. Oppel et Ssamarine, de Léninegrad, ayant noté chez les malades atteints de cette affection une augmentation de la calcémie, pratiquent systématiquement l'hémi-parathyroïdectomie. Dans leur statistique portant sur 55 cas, ces auteurs signalent presque toujours un retour à la normale du calcium sanguin et une amélioration notable de l'état des malades qui recouvrent dans une certaine mesure la liberté de leurs mouvements. Aucun accident opératoire ou post-opératoire n'est signalé. Disons aussi qu'ils ne trouvent nulle part d'altération histologique des parathyroïdes, notamment aucune hyperplasie.

La même intervention est pratiquée par le Professeur Taddei, de Pise, et par M. Leriche, dans des cas de polyarthrite ankylosante, et ces deux auteurs notent un abaissement de la calcémie et des suites opératoires favorables.

* * *

Nous avons relaté ces différents cas pour montrer que cette intervention chirurgicale, malgré sa gravité, est susceptible d'amener une grande amélioration chez les malades dont le métabolisme calcique est bouleversé. Nous croyons avoir montré, au chapitre précédent, que c'est précisément le cas

dans l'ostéopétrose. Il est donc légitime aujourd'hui d'envisager cette intervention en présence de cette maladie. Sans doute, il ne faudra pas systématiquement enlever une ou deux parathyroïdes à un malade présentant des lésions marmoréennes bénignes et bien supportées. Mais l'apparition d'une complication tant soit peu redoutable, par exemple l'anémie, les troubles alvéolaires prononcés, ou l'altération de l'état général, ou la constatation d'une calciurie ou d'une calcémie exagérées devront faire envisager fermement cette thérapeutique chirurgicale qui, bien conduite, ne présente que des dangers relativement restreints.

A côté du traitement médical, purement symptomatique et prophylactique, le traitement chirurgical, étiologique, est susceptible d'amener des améliorations notables et de longue durée, sinon définitives.

CONCLUSIONS

I. L'ostéopétrose (os marmoréens) est une affection systématisée du squelette, d'étiologie mal déterminée, entrant dans le cadre nosographique des ostéoscléroses généralisées.

II. Maladie héréditaire et familiale, elle se caractérise cliniquement par une fragilité osseuse considérable, une anémie intense et parfois très grave, l'atrophie optique bilatérale et des caries dentaires accusées.

III. L'aspect radiographique du squelette est caractéristique. Il consiste en une opacité extrême de la plupart des os ; la base du crâne elle-même, et particulièrement l'apophyse clinoïde postérieure, offre ce même aspect opaque. Celui-ci est tel que, sur les films, il supprime toute apparence de structure osseuse. On constate souvent une déformation en massue des régions épiphysaires, ainsi que, sur les os longs, l'alternance de bandes claires et sombres, disposées transversalement, d'aspect rubanné.

A ce dernier aspect il faut accorder une impor-

tance considérable pour le diagnostic et la compréhension du mécanisme pathogénique de la maladie.

IV. Macroscopiquement, les lésions prédominent sur le squelette et sur les organes hématopoiétiques, plus rarement sur les reins. Les os sont d'une dureté extraordinaire à la coupe, et les espaces médullaires sont plus ou moins oblitérés. Le foie, la rate et les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés.

Microscopiquement, les lésions sont caractérisées par une surproduction de substance osseuse: il y a défaut de résorption osseuse et hypercalcification. Les organes sanguiformateurs présentent de nombreux foyers myéloïdes, à l'exception de la moelle osseuse qui subit plus ou moins complètement la transformation fibreuse. L'hyperplasie des glandes parathyroïdes n'a été signalée et étudiée que dans notre cas personnel.

V. Cette altération glandulaire permet de rattacher l'ostéopétrose à un trouble du métabolisme calcique, celui-ci compris dans le sens d'une « hyperparathyroïdie ». Il en résulte une surcharge calcique. Mais elle ne se traduit pas par une hypercalcémie; car il est probable que, par un mécanisme régulateur souvent observé, le milieu sanguin tend à se débarrasser de l'excès de calcium. Cette substance se dépose dans quelques organes ou tissus, notamment dans les os. La conséquence est, en

certaines points du squelette, une production exagérée de substance osseuse, s'accompagnant par ailleurs de raréfaction. Ainsi, croyons-nous, peuvent s'expliquer les images radiographiques, la fragilité de certaines pièces du squelette, et l'anémie.

VI. Le seul traitement rationnel pourrait consister dans l'ablation d'une parathyroïde.

VU :	VU :
<i>Le Doyen,</i>	<i>Le Président de la thèse,</i>
J. LÉPINE.	POLICARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 19 novembre 1930.
Le Recteur
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- AIEVOLI (E.), l'Osteosi eburneizzante monomolica, *la Riforma Medica*, 26 sept. 1927, n° 39, p. 921-922.
- AF KLERCKER (O.), Contribution à l'étude de la Maladie de Gaucher ; rapports et comptes rendus du XII^e Congrès de Médecine des pays du Nord ; Suppl. XXV des *Acta Medica Scandinavica*.
- ALBERS-SCHÖNBERG (H.), Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Aerztlicher Verein ; Hambourg, 1904, 51, 9 ; *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1904, 51, p. 365.
- Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbild, *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 1907, 11, p. 261-263,
- Eine seltene bisher nicht bekannte Struktur-anomalie des Skelettes, *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 1915, 23, p. 174.
- ALEXANDER (W.-G.), Report of a case of so-called « marble bones » with a review of the literature, *Am. Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 1923, X, p. 280-301.
- ASSMANN (M.), Beiträge zur osteosklerotischen Anämie, *Beiträge zur pathologischen Anatomie und z. allg. Pathologie*, 1907, XLI, p. 565-595.
- BARR (D.-P.), BULGER (H.-A.), DIXON (H.-H.), Hyperparathyroidism, *Journal of the Amer. med. Assoc.*, 23 mars 1929, p. 951.
- BASTOS Y ANSART (M.), et D'HARCOURT GOT (J.), Contribución al estudio de la osteitis fibrosa quística, *Archivos de Medicina, Cirugía y especialidades*, 12 avril 1930, n° 462, p. 378-387.

- BAUER (W.), AUB (J.) et ALBRIGHT (F.), Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism; *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 49, n° 1, 1^{er} janvier 1929, p. 145-160.
- VON BAUMGARTEN, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose, *Arch. a. d. path. anat. Inst. zu Tübingen*, 1899, II, p. 3.
- BECK, 52^e Tagg. d. deutsch. Gesellschaft für Chirurgie, *Arch. f. Klin. Chirurgie*, 1928, t. CLII, p. 123.
- BÉRARD (L.), *Ostéite fibreuse kystique à localisations multiples d'origine syphilitique*, Société de Chirurgie de Lyon, 10 décembre 1925.
- BÉRARD et ALAMARTINE, les Dystrophies osseuses, *Rev. de Chir.*, 1914-15, vol. 1, p. 137.
- BERNHARDT (H.), Ein Fall von Marmorknochenerkrankung (Albers-Schönberg). Milztumor und universelle Osteosklerose, *Munch. Med. Wochenschrift*, 4 déc. 1925, n° 49, p. 2127.
- Ein Beitrag zur Marmorknochenerkrankung (Albers-Schönbergsche Krankheit), *Klinische Wochenschrift*, n° 10, 5 mars 1926, p. 415-417.
- BOYD (J.), MILGRAN (J.), STEARNS (J.), Hyperparathyroïdism, *Journal of the amer. med. Association*, tome XCIII, n° 9, 31 août 1929.
- BRULL (L.), *Physiologie et Pathologie générales du calcium*, Rapport lu au Congrès Français de Médecine, XXI^e session, Liège, 1930.
- CLAIRMONT (P.) et SCHINZ (H.-R.), Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Beobachtungen zu Marmorknochenerkrankung, *Archiv. für Klinische Chirurgie*, 1924, 132, p. 347-378.
- COHN (M.) et SALINGER (H.), Über ungewöhnliche Kalkanreicherung in den Gefäßen und im Stützgewebe, *Mediz-Klinik*, n° 22, 3 juin 1924, p. 825-829.
- COMPÈRE (E.-L.), Bone changes in hyperparathyroïdism, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, vol. 5, n° 50, mai 1930, p. 783-794.
- CUNÉO (B.) et RUPPE (Ch.), les Ostéopathies fibreuses ou scléroseuses osseuses (ostéites fibreuses), *Progrès Médical*, n° 47, 15 novembre 1924, p. 715-719.

- DAVIS (G.-G.), Osteosclerosis fragilis generalisata; Marmor-knochen; Albers-Schönberg disease, *Arch. Surgery* 1922, V, p. 449-463.
- DAWSON (J.-W.) et STRUTHERS (J.-W.), Generalised Osteitis fibrosa with Parathyroid tumour and Metastatic Calcification, *Edinburgh Medical Journal*, octobre 1923, p. 422-554.
- DEGA (W.) et ZEYLAND (J.), Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ostéite fibreuse, *Lyon Chirurgical*, juillet-août 1927, n° 4, p. 377-382.
- ENGELMANN (G.), Ein Fall von osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex infantilis, *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, 1929, n° 6, 39, p. 1101-1106.
- FROELICH, Quatre cas de tibias éburnés (ostéose éburnante de Putti ou os marmoréens des Allemands), *Revue d'Orthopédie et de Chirurgie de l'Appareil moteur*, janv. 1929, n° 1, tome XVI, p. 1 à 31.
- GHORMLEY (R.-K.), A case of congenital osteosclerosis, *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1922, 33 p. 444-446.
- GLOVER (D.-M.), Osteopsathyrosis, Report of a case, *Arch. Surg.*, 1922, V, p. 464-484.
- GOLD (E.), Ueber die Bedeutung der Epithelkörpervergrößerung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen, *Wien. Klin. Wochensch.*, 8 décembre 1927, p. 1557.
- GOODALL (A.), Acute myelocythaemia associated with osteosclerosis and other unusual features occuring in an infant, *Edinb. Med. Journal*, 1912, VIII, p. 500-507.
- HARVIER, *Tétanie et Parathyroïdes*, thèse de Paris, 1909.
- HENDERSON (M.-S.), Chronic Sclerosing Osteitis, *Journ. of amer. med. Assoc.*, mars 1924, rapporté dans le *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1924, p. 752.
- HEUCK (G.), Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut-resp. Knochenmarksbefund, *Virchow's Arch. für path. Anat.*, 1879, 78, p. 475-496.
- HOFFHEINZ, Über Vergrößerung der Epithelkörperchen bei Ostites fibrosa und verwandten Krankheitsbildern, *Arch. für path. Anat.*, 1925, 255, p. 705-735.

- JENKINSON (E.-L.) et LEWIN (P.), Bone diseases in Infancy and Childhood, *Am. Jour. of Roentgenology and Rad. Therapy*, février 1927, n° 2, vol. XVII, p. 201-213.
- JUNHAGEN (S.), Röntgenologische Skelettveränderung bei Morbus Gaucher, *Acta Radiologica*, vol. V, livre 6, p. 506.
- KARSHNER (R.-G.), Osteopetrosis, *Am. Jour. of Röntgenology and Radium Therapy*, vol. XVI, n° 5, novembre 1926, p. 405-417.
- KERL, Zur Frage der Epithelkörperchen Hyperplasien bei Ostéomalazie und Osteoporose, *Dtsche Med. Wochenschrift*, 1925, n° 2, p. 1271-1273.
- KOHLER (A.), *Grenzen des normalen und Anfänge des pathologischen im Röntgenbilde*, p. 6-7; un vol. de 582 p., Thieme, Leipzig, 1928.
- KRAUS (E.) et WALTER (A.), Zur Kenntnis der Albers-Schönbergschen Krankheit, *Med. Klin.*, 1925, XXI, p. 19-22.
- KUTTNER, Ein Fall von Kalkmetastase, *Virchow's Arch. für path. Anat.*, 1872, 55, p. 521-525.
- LAMBIE (C.-G.), KERMAK (W.-O.) et HARVEY (W.-F.), Effets de l'hormone parathyroïdienne sur la structure de l'os, *Nature*, 9 mars 1929, p. 123-348.
- LAURELL (H.), WALLGREN (A.), Untersuchungen über einen Fall einer eigenartigen Skeletterkrankung (Osteosclerosis fragilis generalisata), *Upsala Lakaref-Förh.*, 1920, XXV, p. 309-340.
- LAUTERBURG (W.), Beitrag zur Kenntnis der Osteosclerosis fragilis generalisata (Marmorknochenerkrankung Albers-Schönberg), *Schweizerische med. Wochenschrift*, n° 27, 7 juillet 1928, p. 677-684.
- LEDoux-LEBARD, CHABANEIX et DESSANE, l'Ostéopocilie, forme nouvelle d'ostéite condensante généralisée sans symptômes cliniques, *Journal de Rad.*, tome II, p. 133, 1916.
- LÉRI (A.) et JOANNY, Une affection non décrite des os. Hyperostose en coulée sur toute la longueur d'un membre, ou mélorhéostose, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1922, p. 1141.

- LÉRI (A.) et LIÈVRE (J.-A.), la Mélorhéostose: Hyperostose d'un membre en coulée, *Presse Médicale*, n° 51, 27 juin 1928, p. 801-805.
- LERICHE (R.) et POLICARD (A.), Physiologie générale du tissu osseux et de l'ossification, *Traité de Physiologie normale et pathologique* (Masson et C^{ie}, 1929), tome VIII, p. 704-715.
- LOREY (A.), Ueber eine sehr seltene Allgemeinerkrankung des Skelettes (Marmorskelett), *Verhandel der deutsch. Roentg.-Gesellsch.*, 1921, XI, 56.
- LOREY (A.) et REYE, Ueber Marmorknochen (Albers-Schönbergsche Krankheit), *Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen*, 1923, XXX, 35-43.
- MANDL (F.), Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa, *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CXLIII, fasc. 2, 2 oct. 1926, p. 245.
- MEYER, Osteitis fibrosa, *Frankf. Zeitsch. f. Chir.*, 1919, Bd. XX, p. 113.
- MOLINEUS, Ueber die multiplen brannen Tumoren bei Ostéomalacie, *Arch. f. Klin. Chirurgie*, 1913, Vol. CI, p. 334.
- MOREAU, Sur un nouveau cas d'ostéite condensante généralisée, *Journal de Rad.*, 1918, tome 3, p. 318.
- MOREL, les Parathyroïdes dans l'ostéogénèse, Soc. de Biologie, 18 déc. 1909.
- MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.), le Métabolisme et les fixateurs du Ca chez l'enfant, Congrès Français de Médecine, XXI^e Session, Liège, 1930.
- MOUZON (J.), la Parathyroïdectomie va-t-elle devenir une opération chirurgicale?, *Presse Médicale*, n° 39, 15 mai 1929, p. 637-640.
- NADOLNY (G.), Diffuse Osteosklerose im Kindesalter, *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1924, 105, p. 212-222.
- NEUWERCK (C.) et MORITZ (P.), Atypische Leukämie mit Osteosklerose, *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1905, 84, p. 558-578.
- NEUMANN (E.), Ueber leukämische Knochenaffectionen, *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1880, XVII, p. 281-284.

- NOVÉ-JOSSERAND (G.), Sur un cas d'ostéite fibreuse kystique à évolution maligne, *Revue d'Orthopédie*, tome XIII, N° 4, juillet 1926, p. 303-310.
- OESTERLIN (E.), Ein Fall kombinierter Knochen-Bluterkrankung, *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, 1923, 247, p. 589-598.
- PARREIRA (H.), DE CASTRO FREIRE (L.), *Sôbre osteodistrofia fibrosa generalizada dos adolescentes* (Officinas Gráficas da Biblioteca Nacional, Lisbonne, 1926).
- PASTORE (S.), Pseudoleucemia e osteosclerosi, *Policlinico; Sez-med.*, 1922, XXIX, p. 595-609.
- PÉHU (M.), HORAND (H.), la Myosite ossifiante progressive, ou maladie de Munchmeyer, *Gazette des Hôpitaux*, N° 140, 9 décembre 1905, p. 1671-1677.
- PÉHU (M.), POLICARD (A.) et DUFOURT (A.), Sur un cas d'ostéopétrose généralisée (os marmoréens) chez un enfant de six ans (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 7 mai 1929). Compte rendu paru dans *Lyon Médical*, tome CXLIV, N° 36, 8 septembre 1939, p. 285-293.
- PFORRINGER, Ein Fall von Leukämie mit tumorartigen, zu Spontanfrakturen führenden Markwucherungen, *Fortsch. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen*, 1913, XX, p. 405-408.
- PICK (L.), Der Morbus Gaucher und die ihm ähnliche Erkrankungen, *Ergebnisse der innere Medizin*, 1926, N° 29, p. 519.
- *Die Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher*, Fischer, à Iéna, 1927.
- POLICARD (A.), les Mécanismes physiologiques fondamentaux de la substance osseuse, *Journal Médical Français*, tome XVI, n° 10, octobre 1927, p. 387-395.
- la Physiologie de la substance osseuse, *Bulletin Médical de Québec*, juillet 1927, p. 1 à 20.
- Sur quelques problèmes de la physiologie osseuse, *Bruxelles Médical*, n° 13, 27 janvier 1928.
- POLICARD (A.), PÉHU (M.) et BOUCOMONT (J.), la Trame fibrillaire des cartilages épiphysaires chez l'enfant normal ou pathologique, *Bulletin d'Histologie appliquée à la Physiologie et à la Pathologie*, tome V, 5^e année, n° 10, décembre 1928, p. 417-424.

- POLICARD (A.), PÉHU (M.) et DUFOURT (A.), Sur les mécanismes histopathologiques observés dans l'ostéopétrose (os marmoréens), *Lyon Médical*, tome CXLIV, n° 42, 20 octobre 1929, p. 476-478.
- PUTTI, Uno nuovo sindrome osteopatica: l'osteosi eburneizante monomelica, *la Chirurgia degli organi di movimento*, vol. XI, fasc. IV, juin 1927, p. 335-361.
- REICHE (F.), Osteosklerose und Anämie, *München. med. Wochschr.*, 1915, LXII, p. 944-946.
- Zur Kenntnis der osteosclerosis generalisata fragilis, *Münch. med. Wochschr.*, 28 juin 1929, p. 1078-1080.
- SCHÈLE (A.), On a rare Skeleton Anomaly, *Acta Radiologica*, vol. V, 1921-22, p. 536-539.
- SCHINZ (H.-R.), *Lehrbuch der Röntgendiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Chirurgie*, un vol. de 1131 p., chez G. Thieme, Leipzig, 1928, p. 61-63.
- SCHMIDT (M.-B.), Kalkmetastase und Kalkgicht, *Deutsche med. Woch.*, 1913, XXXIX, p. 59-63.
- Ueber angeborene Osteosklerose, *Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1907, XVIII, p. 817.
- SCHMORL, Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose, *München, med. Wochsch.*, 1913, XXXIX, p. 59-63.
- SCHULZE (F.), Das Wesen des Krankheitsbildes der « Marmor-knochen » (Albers-Schönberg), *Arch. f. Klin. Chir.*, 1921, CXVIII, p. 411-438.
- Skelettveränderungen als Ursache von Verkalkungen, *Mitt. a. d. Grenz geb. d. Med. u. Chir.*, 1923, XXXVI, p. 243-264.
- SICK, Ueber drei Fälle einer seltenen Skeletterkrankung (Marmor-knochen nach Albers-Schönberg), *Festschrift zur Feier des 25 jährigen Bestehens des Eppendorfer Krankenhauses*, Leopold Voss, Leipzig und Hamburg, 1914.
- STERNBERG (C.), Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes, *Ergeb. d. All. Path. u. path. Anat.*, 1903, IX, p. 360-517. Spécialement, p. 419-422, Leukämie und Osteosklerose (innere Hyperostose).

- SSAMARINE (N.), Histologische Veränderungen der Epithelkörperchen und der Schilddrüse bei Spondyloarthritis ankylopoetica, *Virchow's Archiv*, 269, p. 536-552, 10 avril 1928.
- SSAMARINE (N.), Einseitige Parathyroïdektomie als operative Behandlungsmethode der ankylosierenden Polyarthrit, *Archiv. für Klinische Chirurgie*, 153, 1928, p. 358-384.
- TADDEI (D.), Di un caso di poliartrite anchilosante giovanile trattato con emiparatiroidectomia, *la Riforma Medica*, n° 16, 20 avril 1929, p. 519-522.
- TAYLOR (H.-K.), Periosteal changes in a case of lymphatic leukemia, *Radiology*, june 1926, VI, p. 523-525.
- TURPIN, Extrait parathyroïdien et Calcémie, *Presse Médicale*, 11 juillet 1925.
- VALENTIN (B.), Über einen Fall von Mélorhéostose (Osteosclerosis, Osteosis eburnisans monomelica, Osteopathia hyperostotica). *Fortsch. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen*, vol. 37, n° 6, 1928, p. 884-889.
- VIRCHOW (R.), Kalkmetastasen, *Virchow's Archiv*, 1855, VIII, p. 103-113, 1856, IX, p. 618-620.
- VOORHOEVE (N.), l'Image radiologique non encore décrite d'une anomalie du squelette, *Acta Radiologica*, vol. III, fasc. 5, n° 15, 10 novembre 1924, p. 408-426.
- WACHTEL, Ueber einen Fall von Osteopathia condensans disseminata, *Fortsch. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen*, vol. 27, 1921, p. 624.
- WEBB, Ueber einen Fall von myeloider Leukämie mit Osteosklerose und sogen. Riesenzellenembolie, Diss., Breslau, 1911.
- WEIL (M.-P.) et GUILLAUMIN (Ch.), la Calcémie, Congrès français de Médecine, XXI^e Session, Liège, 1930.
- WILDER (R.-M.), Hyperparathyroïdie; tumeur des glandules parathyroïdes associée à de l'ostéite fibreuse, *Endocrinology*, tome XIII, n° 3, mai-juin 1929.
- ZADEK (I), Osteosklerotische Anämie. *Klin. Wschr.* 1928, II, p. 1848-1851.
- ZAHN (F.-W.), Beiträge zur Geschwulstlehre. I. Ueber das multiple Myelom, seine Stellung im onkologischen System und seine Beziehung zur Anaemia lymphatica, *Deutschschr. f. Chir.*, 1885, XXII, p. 1-21.
- ZIMMER, Bruns Beiträge, 1927, 140, n° 1.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE	I. — Introduction et Historique.	1
CHAPITRE	II. — Notre observation personnelle	15
CHAPITRE	III. — Symptomatologie. Evolution. Pronostic. . . .	21
CHAPITRE	IV. — Etiologie.	29
CHAPITRE	V. — Les Aspects radiographiques de l'Ostéopétrose.	31
CHAPITRE	VI. — Diagnostic.	41
CHAPITRE	VII. — Anatomie pathologique:	
	I. Macroscopique	49
	II. Microscopique.	54
CHAPITRE	VIII. — Mécanisme pathogénique	
	Nature de la maladie.	65
CHAPITRE	IX. — Traitement.	75
CONCLUSIONS.		81
BIBLIOGRAPHIE.		85

EXPLICATION DES FIGURES

PLANCHE I

Radiographie du fémur gauche.

On constate la déformation « en massue » de la moitié inférieure de l'os, ainsi que la présence de bandes transversales rubannées à ce niveau.

La partie diaphysaire montre une zone claire, d'apparence décalcifiée.

L'extrémité supérieure, peu déformée, est très opaque.

PLANCHE II

Fig. 1. Radiographie du tibia et du péroné gauche.

A la partie supérieure, on remarque l'alternance de bandes transversales rubannées, alternativement claires et sombres. Aspect massué des extrémités proximale et distale du tibia.

Fig. 2. Radiographie de l'humérus droit.

Aspect massué caractéristique de l'extrémité proximale, avec grande opacité.

Fig. 3. Radiographie d'un rein en coupe.

On constate la présence d'un volumineux calcul du bassinet. Les calices sont dilatés.

PLANCHE III

Fig. 1. Photographie d'un rein en coupe.

On remarque le calcul du bassinet, sous forme d'un amas grisâtre en forme de madrépore. On constate aussi la présence de loges creusées dans la substance rénale, aussi bien dans la corticale que dans la médullaire.

Fig. 2. *Photographie d'une coupe longitudinale du tibia gauche.*

Remarquer surtout, dans la partie diaphysaire, l'envahissement de la cavité médullaire par un tissu éburné, blanc-jaunâtre.

Le noyau épiphysaire est bien circonscrit, ovalaire.

PLANCHE IV

Fig. 1. *Microphotographie d'une glande parathyroïde, montrant l'hyperplasie de cet organe.*

Fig. 2. *Coupe du cartilage épiphysaire du tibia (extrémité inférieure), en voie de pétrification.*

Fig. 3. *Coupe de l'extrémité inférieure du tibia : ligne d'ossification.*

Planche I



Planche IV



Fig. 1

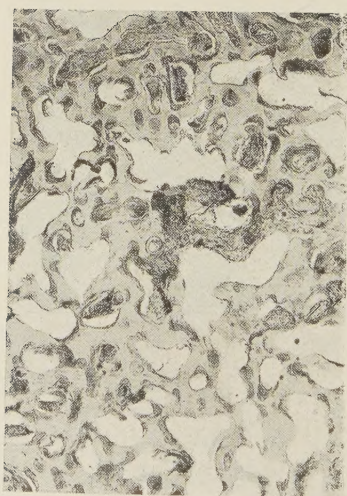


Fig. 2



Fig. 3

